Aus dem Institut für Blutgerinnungswesen
und Transfusionsmedizin
der Medizinischen Einrichtungen der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. H. Brüster

HLA-ANTIGENE BEIM HYPERNEPHROIDEN KARZINOM

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Klaus Schwartmann
1980

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0051

Aus dem Institut für Blutgerinnungswesen
und Transfusionsmedizin
der Medizinischen Einrichtungen der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. H.Brüster

HLA-ANTIGENE BEIM HYPERNEPHROIDEN KARZINOM

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Klaus Schwartmann
1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent
gez.: Prof. Dr. Brüster

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Dettmar

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Historischer Rückblick	2
1.2.	Die Komponenten des HLA-Systems	4
1.2.1.	HLA-A, -B und -C	5
1.2.2.	HLA-D	8
1.2.3.	HLA-DR	9
1.2.4.	Immunantwortgene Ir	10
1.3.	Lokalisation der HLA-Gene	13
1.4.	Kartierung (mapping) der HLA-Region	14
1.5.	HLA-Haplotyp und Kopplungsungleichgewicht	17
2.	DIE BIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES HLA-SYSTEMS	19
2.1.	T- und B-Zellkooperation im Tiermodell	20
2.2.	T- und B-Zellinteraktionen beim Menschen	22
3.	DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DES HLA-SYSTEMS	24
3.1.	Transplantationen	24
3.1.1.	Knochenmarkstransplantationen	26
3.2.	Bluttransfusionen	27
3.3.	Vaterschaftsdiagnostik	28
3.4.	HLA und Krankheiten	29
4.	HLA UND BÖSARTIGE KRANKHEITEN	39
5.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	41
5.1.	Material	41
5.1.1.	Patienten	41
5.1.2.	Kontrollgruppe	42

		Seite
5.2.	Methoden	42
5.2.1.	Ermittlung der Überlebensrate	42
5.2.2.	Erstellung einer Bezugskurve	43
5.2.3.	HLA-Antiseren	44
5.2.4.	Blutentnahme	44
5.2.5.	Lymphozytenpräparation	45
5.2.6.	Lymphozytenkonservierung	46
5.2.7.	Lymphozytotoxizitätstest	47
5.2.8.	Statistische Auswertung	49
6.	ERGEBNISSE	53
7.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	67
8.	ZUSAMMENFASSUNG	81
9.	LITERATURVERZEICHNIS	84

1. EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Nachweis einer möglichen Assoziation zwischen HLA-Antigenen und einer malignen Nierenerkrankung: dem hypernephroiden Karzinom.

In der Literatur sind zahlreiche Assoziationen zu verschiedenen Krankheiten beschrieben worden, jedoch war es bisher nicht möglich, sichere Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und malignen Tumoren in der mitteleuropäischen Bevölkerung (Kaukasier) zu belegen (DAUSSET 1977) (40).

1.1. Historischer Rückblick

Die Erforschung des menschlichen Leukozytenantigen-Systems, HLA (Human Leucocyte Antigen) begann mit der Beschreibung des ersten Leukozytenantigens "Mac", dem heutigen HLA-A2, durch DAUSSET 1958 (38).
Vorausgegangen waren Untersuchungen an der Maus, u.a. von GORER 1938 (53), der bei Transplantationsversuchen die Beobachtung machte, daß im Verlauf von Abstoßungsreaktionen im Empfänger Antikörper auftreten, die mit den Leukozyten des Spenders reagieren. Die Pionierarbeiten von GORER 1938, 1961 (53, 54) sowie von SNELL 1948, 1953 (109, 110) führten zur Charakterisierung des H-2-Systems, dem Haupthistokompatibilitätskomplex der Maus.
Später fand man bei allen untersuchten Spezies mit der Fähigkeit zur akuten Transplantatabstoßung (Säuger, Vögel, gewisse Amphibien u.a.) weitgehend homologe Histokompatibilitätskomplexe (KLEIN 1977) (72).
Die gemeinsame Bezeichnung für die steuernde Genregion ist MHC (Major Histocompatibility Complex), während die einzelnen Spezies eigene Bezeichnungen erhielten, z.B. DLA = MHC des Hundes, HLA = MHC des Menschen.

Einen wichtigen Beitrag in der weiteren Erforschung des MHC des Menschen lieferten PAYNE und ROLFS (94) sowie VAN ROOD et al. (100) 1958 mit der Entdeckung von Leukozytenantikörpern im Serum schwangerer Frauen, die diese gegen die väterlichen Determinanten der eingeschwemmten fetalen Zellen bilden.
Bereits 1962 konnte VAN ROOD (101) aus serologischen Reaktionen einen weiteren Genlocus definieren: "Four" (heute HLA-B) mit zunächst zwei Allelen 4a und 4b. Nach diesen Befunden stellte man sich das HLA-System in Analogie zu den erythrozytären Blutgruppenmerkmalen als ein System von Gewebegruppenmerkmalen vor, die mit Hilfe der Lymphozyten des peripheren Blutes bestimmbar sind. In der Hoffnung, größere Transplantationserfolge bei Übereinstimmung dieser Gewebeantigene zwischen Spender und Empfänger zu erzielen, wurde die weitere Erforschung des HLA-Systems in kürzester Zeit vorangetrieben. Ein wichtiger Schritt dazu war die Entwicklung eines serologischen Testverfahrens, dem Mikro-Lymphozytotoxizitätstest (LCT), durch TERASAKI und MC.CLELLAND 1964 (118).
Mit der ersten Beobachtung von Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Krankheiten (AMIEL, KOURILSKY 1967)

zeigte sich, daß die Bedeutung des HLA-Systems weit über die Bildung der Gewebeantigene hinausgeht und offenbar eine zentrale Rolle in immunbiologischen Abläufen einnimmt. Dies wurde besonders durch die Untersuchungen von KATZ et al. (66) sowie ZINKERNAGEL und DOHERTY (126) demonstriert, nach denen die Antigene des MHC entscheidend für das Zusammenwirken der immunkompetenten Zellen sind und damit die Pathogenese einer Krankheit beeinflussen können.
Nachdem mit diesen Arbeiten mögliche Erklärungen für das gehäufte Auftreten gewisser Krankheiten bei Trägern bestimmter HLA-Antigene geliefert wurden, erwartet man von der weiteren Untersuchung der Zusammenhänge bei HLA-assoziierten Krankheiten neue Ansätze für die Prävention, Diagnostik und möglicherweise auch für die Therapie.

1.2. Die Komponenten des HLA-Systems

Nach den zahlreichen Ergebnissen der letzten Jahre lassen sich die HLA-Antigene in zwei Kategorien einteilen:

1. Antigene, die mit serologischen Methoden definiert werden können (SD-Antigene). Dies sind nach VAN ROOD

1962, PAYNE 1964 und SANDBERG et al. 1970 (101, 95, 104) die Produkte der drei HLA-Loci A, B und C sowie die Produkte des Locus HLA-DR, die nach Untersuchungen von VAN LEEUWEN et al. 1973 (77), ALBERT et al. 1977 (5) und ALBERT et al. 1977 (7) nur auf B-Lymphozyten nachweisbar sind.

2. Antigene, die lymphozytär definierbar sind (LD-Antigene). Sie werden nach YUNIS und AMOS 1971 (125) vom Locus HLA-D gesteuert.

Alle aufgeführten Loci zeigen multiple Allelie.

1.2.1. HLA-A, -B und -C

Von den drei klassischen Loci HLA-A, -B und -C geht die Bildung der Oberflächenantigene der Zellen aus (Abb.1). Während die Produkte der Loci A und B mit quantitativen Unterschieden auf den Membranen aller untersuchten Zellen des Organismus gefunden wurden (BIALEK 1969 (21), THORSBY 1969 (120), BERAH 1970 (15)), ist bisher noch ungeklärt, ob dies ohne Einschränkung auch für die HLA-C-Antigene gilt.

Die Bestimmung der Antigene erfolgt überwiegend mit Seren schwangerer Frauen, die in 10 - 20% der Schwanger-

schaften HLA-Antikörper gegen die für sie fremden väterlichen HLA-Antigene der fetalen Zellen bilden (AHRONS 1971) (1).

Weitere Quellen für HLA-Antiseren stellen freiwillig immunisierte Personen, polytransfundierte Patienten sowie immunisierte Schimpansen dar (KISSMEYER-NIELSEN und KJERBYE 1972) (69).

Die Seren polytransfundierter Patienten sind wegen multispezifischer Antikörper meist nur eingeschränkt brauchbar. Heterologe Antiseren lassen sich nach JOHANNSEN und SEILER 1972 (62) zwar für die Bestimmung einiger Antigene einsetzen, ihre Herstellung wirft jedoch besondere Probleme auf.

Im WHO-Report von 1977 (71) wurden die vom Nomenklatur-Komitee zur Zeit definierten HLA-Antigene vollständig aufgeführt (Tab.1).

Danach sind gegenwärtig vom Locus A 2o Antigene, vom Locus B 3o und vom Locus C 6 Antigene definiert, wobei allerdings von jedem Locus noch mindestens ein Antigen nicht bestimmt ist (sogenannte blanks).

Mittels verfeinerter Nachweismethoden, die vor allem zur Aufspaltung bekannter Spezifitäten aber auch zur Entdeckung neuer Antigene führen, vergrößert sich die Zahl der bekannten HLA-Antigene ständig.

Der rasche Fortgang dieser Entwicklung dokumentiert

HLA-Antigene der Zellmembran

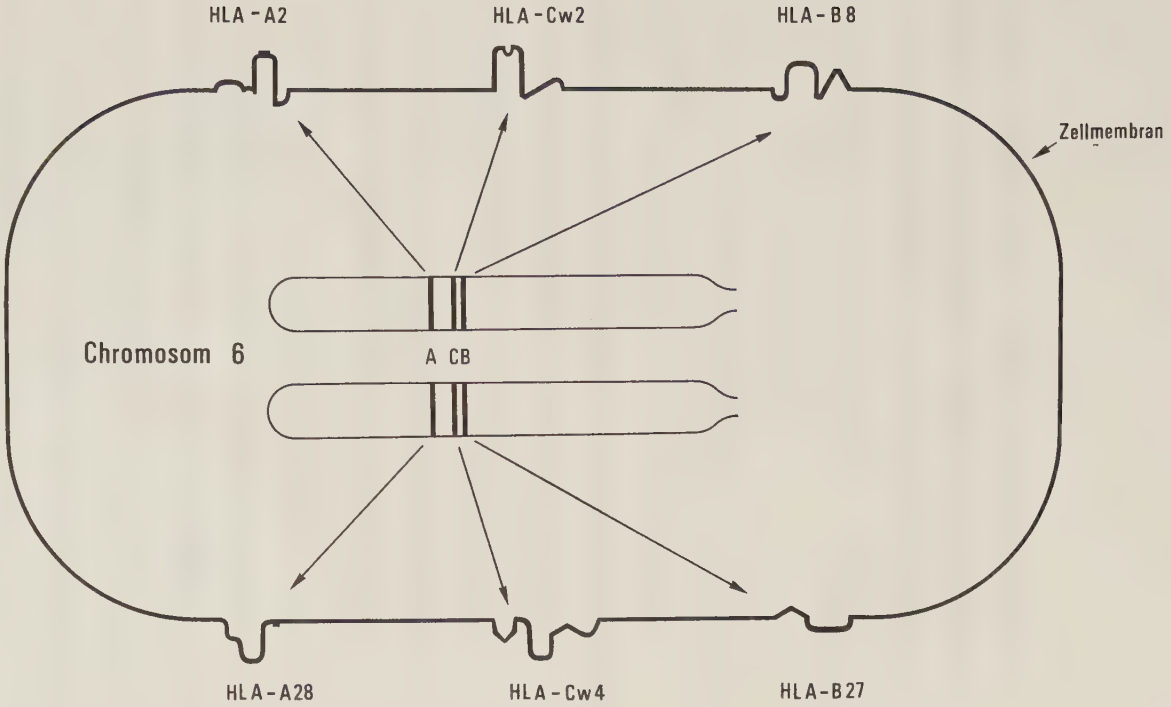


Abb.1: Schema zur Bildung der Membranantigene durch die drei Genloci HLA-A, -B und -C des Chromosoms 6 bei Heterozygotie

sich unter anderem darin, daß das WHO-Nomenklatur-Komitee in regelmäßigen Abständen von zwei Jahren zusammentritt, um die neuen Spezifitäten zu definieren.

1.2.2. HLA-D

BACH und HIRSCHHORN (12) entwickelten 1964 den MLC-Test (Mixed Lymphocyte Culture) zur Messung der Histokompatibilität in vitro, nachdem folgende Beobachtung gemacht worden war: mischt man die Lymphozytensuspensionen zweier allogener Individuen, so kommt es nach der Inkubation auch bei Übereinstimmung der serologisch definierten Antigene (SD-Determinanten) durch gegenseitige Stimulation zur meßbaren Lymphoblastentransformation. Bei Histokompatibilität bleibt die Transformation dagegen aus.
1966 behandelten BACH und VOYNOW (13) eine der beiden Lymphozytensuspensionen zuvor mit dem Mitose-Hemmstoff Mitomycin B. Danach war diese Suspension nicht mehr transformierbar, behielt aber die Fähigkeit, die andere, nicht behandelte Suspension zu stimulieren, bei.
Mit dieser Einweg-Stimulation gelang MEMPEL et al. 1973 (85) unter Verwendung von homozygoten Typisierungszellen (HTC) die Definition einzelner MLC-Determinanten, den HLA-D-Antigenen, von denen die Stimulation der

Lymphozyten ausgeht. Später gelang es mit diesem Test, 11 HLA-D-Antigene lymphozytär zu definieren. Nach Untersuchungen von SOLHEIM et al. 1977 (112) sind die HLA-D-Antigene für die Histokompatibilität bei Transplantationen von größerer Bedeutung als die HLA-A-, -B- und -C-Antigene.

1.2.3. HLA-DR

VAN LEEUWEN et al. gelang 1973 (77) mit der Charakterisierung von Antikörpern, die die MLC-Reaktion zu hemmen vermochten, die Entdeckung von besonderen HLA-Antigenen auf B-Lymphozyten. Sie stellten fest, daß der Anteil der Zellen, die diese Antikörper binden konnten, genau dem Anteil der B-Lymphozyten in der Testsuspension entsprach. Später ließen sich diese Zellen auch mit Immunfluoreszenzuntersuchungen als B-Lymphozyten identifizieren. Somit besetzen diese hemmenden Antikörper wohl jene spezifischen Antigene auf den B-Zellen, die nach Untersuchungen von SIMPSON 1975 (108) im normalen MLC-Test durch ihre fremde Struktur bestimmte T-Lymphozyten der anderen Suspension zur Transformation stimulieren.

VAN ROOD et al. entwickelten 1975 ein serologisches Verfahren zur Bestimmung dieser spezifischen B-Zell-Antigene. Mit dieser Methode ließen sich bisher sieben Allele definieren, die die B-Zell-Antigene kodieren. Sie erhielten aufgrund ihrer Beziehung zu den HLA-D-Antigenen die Bezeichnung HLA-DR ("D related"). Zur Zeit ist noch unklar, ob mit der serologischen Bestimmung der HLA-DR-Antigene nicht die gleichen Strukturen wie mit dem MLC-Test, also HLA-D-Antigene, nachgewiesen werden.

1.2.4. Immunantwortgene Ir

MC.DEVITT et al. (42) konnten 1965 bei der Maus erstmals Gene nachweisen, die die Immunantwort auf Infekte steuern. 1972 gaben MC.DEVITT et al. (44) als nähere Bestimmung des steuernden Genlocus einen Bereich zwischen der K- und S-Region innerhalb des H-2-Komplexes der Maus an.
Die ausgeprägte Analogie zwischen dem H-2-System der Maus und dem HLA-System des Menschen legte nahe, diese immunologisch wichtigen Gene auch beim Menschen in der entsprechenden HLA-Region zu vermuten.

Obgleich bislang der direkte Nachweis dieser Gene, die große Bedeutung für die Erklärung von Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und gewissen Krankheiten haben, nicht gelungen ist, liegen inzwischen doch mehrere Hinweise auf HLA-gekoppelte Ir-Gene vor. So fanden LEVINE et al. 1972 (78) eine Assoziation zwischen HLA-Antigenen und der IgE-Antikörperproduktion bei Pollenallergie. HAVERKORN et al. (57) wiesen 1975 nach Untersuchungen an geimpften Zwillingen auf eine mögliche Kopplung zwischen HLA-Loci und Loci für die Produktion von Masernantikörpern hin. Schließlich gelang es KATO et al. 1978 (65) nach Rötelnimpfungen Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und der Höhe des Antikörpertiters nachzuweisen.

HLA-A
A1
A2
A3
A9
A10
A11
Aw19
Aw23+
Aw24+
A25+
A26+
A28
A29+
Aw30+
Aw31+
Aw32+
Aw33+
Aw34
Aw36
Aw43

HLA-B
B5
B7
B12
B13
B14
B15
Bw16
B17
B18
Bw21
Bw22
B27
Bw35
B37
Bw38+
Bw39+
B40
Bw41
Bw42
Bw44+
Bw45+
Bw46
Bw47
Bw48
Bw49+
Bw50+
Bw51+
Bw52+
Bw53
Bw54
Bw4
Bw6

HLA-C
Cw1
Cw2
Cw3
Cw4
Cw5
Cw6

HLA-D
Dw1
Dw2
Dw3
Dw4
Dw5
Dw6
Dw7
Dw8
Dw9
Dw10
Dw11

HLA-DR
DRw1
DRw2
DRw3
DRw4
DRw5
DRw6
DRw7

+Folgende Antigene ließen sich aufspalten:

HLA-A9 in HLA-Aw23, Aw24
HLA-A10 in HLA-Aw25, Aw26
HLA-Aw19 in HLA-A29, Aw30, Aw31, Aw32, Aw33
HLA-B5 in HLA-Bw51, Bw52
HLA-B12 in HLA-Bw44, Bw45
HLA-Bw16 in HLA-Bw38, Bw39
HLA-Bw21 in HLA-Bw49, Bw50

Tab.1: Vollständige Liste der im WHO-Report von 1977 definierten Antigene (71)

1.3. Lokalisation der HLA-Gene

Bereits 1971 hatten LAMM et al. (76) eine gekoppelte Vererbung zwischen dem Enzym PGM_3 (Phosphoglucomutase-3) und HLA-Antigenen festgestellt. Mit diesem Enzym gelang der entscheidende Hinweis auf das Chromosom 6 als Träger der HLA-Gene.

Bei Untersuchungen an Hybridzellen von Mensch und chinesischem Hamster stellten JONGSMA et al. 1973 (63) fest, daß die Hybridzellen nur dann noch die PGM_3 produzieren konnten, wenn sie mindestens das menschliche Chromosom 6 enthielten. Damit war das Chromosom 6 als Träger des PGM_3-Gens, und durch die Kopplung zwischen PGM_3 und HLA auch als Träger der HLA-Loci identifiziert.

1977 gaben FRANCKE und PELLEGRINO (48) als Lokalisation für die HLA-Gene den kurzen Arm von Chromosom 6 an. Schließlich konnten BREUNING et al. 1977 (28) nach Untersuchungen an einer holländischen Familie mit Translokation t (6; 20) den Ort noch genauer festlegen. Danach liegen die HLA-Gene in der Region 6 p 21, nahe am Übergang zu 6 p 22 (Abb.2).

1.4. Kartierung ("mapping") der HLA-Region

Nachdem KISSMEYER-NIELSEN et al. (68) 1969 erstmals ein crossing-over zwischen den Loci HLA-A und -B beobachtet hatten, begannen in mehreren Ländern umfangreiche Untersuchungen über die Anordnung und Abstände der HLA-Gene.

Die Abb.2 zeigt die Ergebnisse zusammengefaßt nach Daten von BODMER 1975 (24) mit den wichtigsten Ergänzungen der letzten Jahre.

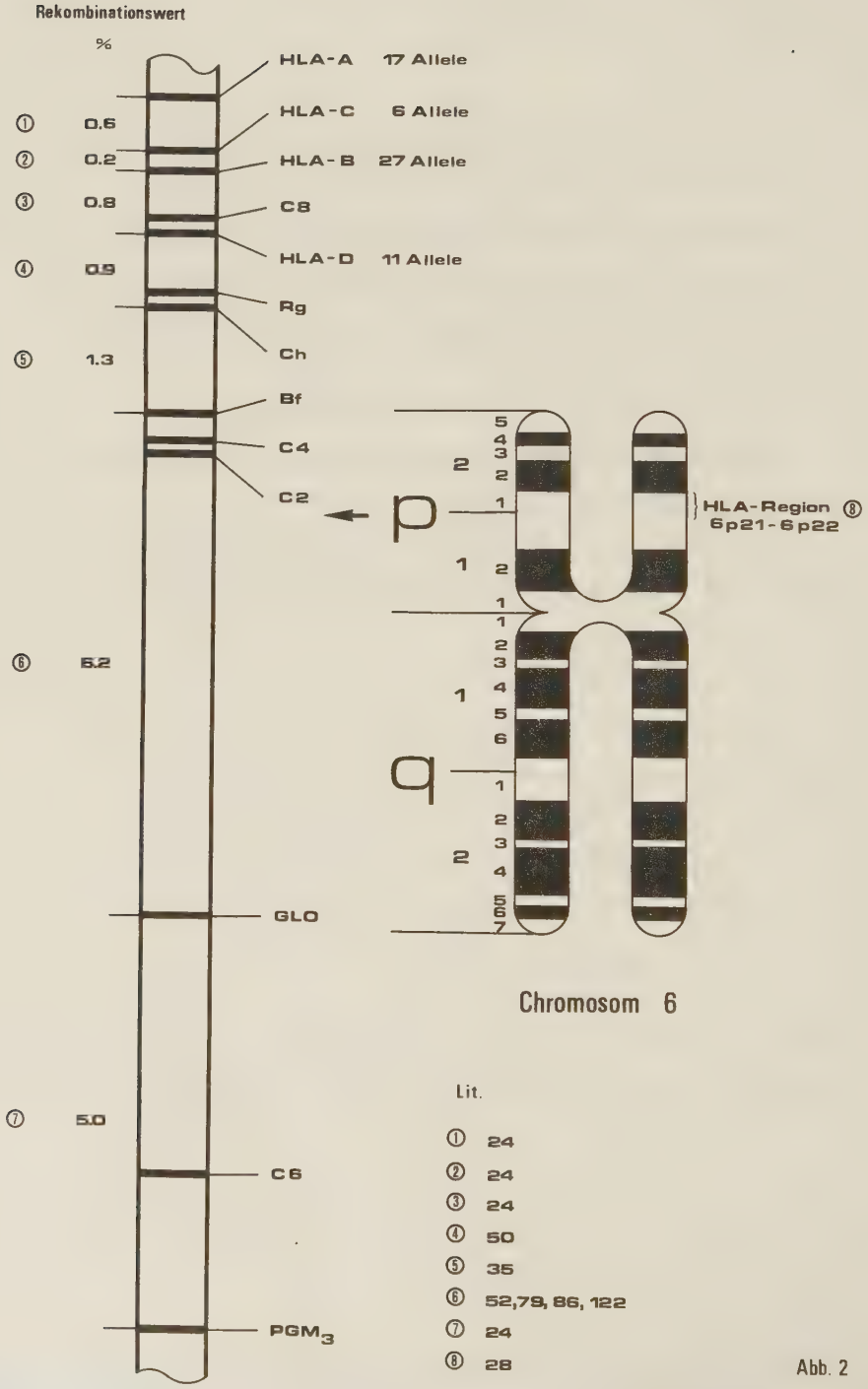
Eng gekoppelt mit den HLA-Genen befinden sich auf dem Chromosom 6 noch der Locus für den Properdinfaktor Bf (ALLEN (8) 1974, ALBERT et al. (6) 1977), über den die alternative Komplementaktivierung eingeleitet wird, Loci für die Komplementfaktoren C2 (FU et al. (49) 1974) und C4 (RITTNER et al. (99) 1975), die beide gemeinsam den Faktor C3 aktivieren, und der Locus für C8 (MERRIT et al. (87) 1975), dessen Aktivierung zum Zelltod durch Membranschädigung führt (OPFERKUCH (92) 1977).

Der Komplementfaktor C6 wird nach Angaben von CARPENTER 1977 (35) ebenfalls von einem HLA-gekoppelten Locus gesteuert.

Außer diesen wichtigen Genen der Immun-Effektor-phase liegen in der HLA-Region noch die beiden Loci für die Blutgruppenmerkmale Chido (GEDDE-DAHL (5O) 1975) und Rodgers (GEDDE-DAHL (51) 1975). Zu den weiteren bekannten Genloci des Chromosoms 6 zählen nach BERGSMA 1975 (19) noch Gene für ME-1 (Malic-Enzym-1-), Pg (Pepsinogen) sowie SOD-2 (Superoxid-Dismutase-2). Der Locus der GLO (Glyoxalase) konnte genauer festgelegt werden. Er liegt etwa 1o Rekombinationseinheiten vom HLA-A-Locus entfernt (LEWIS et al. 1975 (79), PRETORIUS et al. 1976 (97)).

Mapping der HLA-Region

Kurzer Arm des Chromosoms 6



Lit.

① 24
② 24
③ 24
④ 50
⑤ 35
⑥ 52,79, 86, 122
⑦ 24
⑧ 28

Abb. 2

1.5. HLA-Haplotyp und Kopplungsungleichgewicht

Die Vererbungseinheit der HLA-Gene wird auf CEPPELLINIs Anregung seit 1967 Haplotyp genannt (36).
Der Haplotyp umfaßt die Gene eines der beiden homologen Chromosomen. Somit besitzt jedes Individuum zwei Haplotypen, einen väterlichen und einen mütterlichen.
Wie bereits erwähnt, sind beim Menschen innerhalb weniger Jahre zahlreiche crossing-overs in der HLA-Region beobachtet worden. Durch den Austausch von Teilstücken der beiden homologen Chromosomen kommt es dabei zur Rekombination zuvor gekoppelter Gene. Man sollte annehmen, daß durch crossing-over nach sehr vielen Generationen jedes Gen des einen Locus mit jedem Gen des anderen Locus entsprechend der jeweiligen Genfrequenz kombiniert worden ist. Mit anderen Worten sollte die Frequenz eines bestimmten Haplotypen dem Produkt der beteiligten Genfrequenzen entsprechen. Kommt ein Haplotyp in einer Population mit dieser erwarteten Häufigkeit vor, so liegt zwischen den beteiligten Genen ein sogenanntes Kopplungsgleichgewicht vor.

Größere Segregationsanalysen (ALBERT et al. (2) 1975, HILLER et al. (58) 1978) zeigen aber für zahlreiche Haplotypen signifikante Abweichungen von der erwarteten Häufigkeit. Zwischen den beteiligten Genen dieser Haplotypen besteht somit ein Kopplungsungleichgewicht. Der Grad der Abweichung wird durch einen positiven bzw. negativen Δ-Wert ausgedrückt.
Als Ursache für das Kopplungsungleichgewicht wird vor allem ein Selektionsvorteil diskutiert (BODMER (22) 1972 und (23) 1973). Andererseits besteht ein einmal eingetretenes Kopplungsungleichgewicht umso länger, je geringer der Abstand der beteiligten Gene ist (ALBERT et al. (3) 1973).

2. DIE BIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES HLA-SYSTEMS

In keinem anderen bekannten genetischen System des Menschen fand man einen ähnlich großen Polymorphismus wie im HLA-System.
Nach SVEJGAARD 1974 (114) sind bei Berücksichtigung der HLA-A, -B, -C und -D-Antigene theoretisch etwa 2o Millionen verschiedener Phänotypen in einer Population zu finden.
Von Anfang an wurde der Umfang des Polymorphismus mit der biologischen Bedeutung des HLA-Systems in Zusammenhang gebracht.

a) Immunabwehr gegen Viren

SNELL sah 1968 (111) im Polymorphismus u.a. einen Schutzfaktor gegen Viren, die durch Nachahmung der Membranantigene der Wirtszellen (molecular mimicry) nicht als fremd erkannt werden und dadurch in der Lage sind, die Immunabwehr zu umgehen. Je größer nun der Polymorphismus der Membranantigene ist, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit, daß diese Viren alle möglichen Antigenkombinationen nachahmen und sich ausbreiten können.

NANDI faßte 1967 (91) den Polymorphismus als Schranke gegen solche Viren auf, die bei ihrer Synthese in der befallenen Wirtszelle Membranstrukturen des Wirtes mit einbauen. Dadurch sind sie zwar für diesen Wirt äußerst virulent, können sich aber nicht mehr in einer Population ausbreiten. Die Immunabwehr eines anderen Individuums würde diese Viren sofort an den Histokompatibilitätsantigenen erkennen und zerstören.

b) Immunabwehr gegen Tumorzellen

Ähnliche Zusammenhänge wurden von BURNET 1973 (34) bezüglich der Infektiosität von Tumorzellen vermutet. Nach seiner Auffassung ist durch den Polymorphismus des HLA-Systems ein Schutzmechanismus gegen eine Ansteckung mit Tumorzellen denkbar. Danach sollte z.B. die Ansiedlung eines Bronchialkarzinoms durch eingeatmete Bronchialkarzinomzellen wegen der unterschiedlichen HLA-Antigene ausgeschlossen sein.

2.1. T- und B-Zellkooperation im Tiermodell

Erst durch Versuche mit T- und B-Lymphozyten von bestimmten Maus-Inzuchtstämmen konnten in vitro die zu-

grundeliegenden immunologischen Mechanismen etwas näher aufgeklärt werden.
So zeigten zuerst KINDRED und SCHREFFLER 1972 (67) an der Maus, daß die für die Antikörperbildung notwendige Kooperation zwischen T- und B-Lymphozyten eine MHC-Kompatibilität der beteiligten Zellen erfordert.
KATZ et al. (66) ermittelten 1975 als entscheidende Faktoren für die Kooperation zwischen T- und B-Zellen bzw. T-Zellen und Makrophagen die Antigene der I-Region des H-2-Systems, die im HLA-System wahrscheinlich den HLA-D-Antigenen homolog sind (KLEIN (72) 1977).

Nach KAPPLER und MARRAK 1977 (64) verläuft die Kooperation zwischen T- und B-Zellen in der Weise, daß die T-Zellen ein auf den B-Zellen gebundenes fremdes Antigen (z.B. ein pathogenes Agens) erst dann erkennen, wenn diese B-Zellen die gleichen Produkte der oben erwähnten I-Region tragen wie die T-Zellen. Nachdem die T-Zellen das gebundene Antigen erkannt haben, induzieren sie in den B-Zellen die Antikörperproduktion. Ob die T-Zellen dabei auf den B-Zellen Veränderungen an den MHC-abhängigen Oberflächenstrukturen erkennen,

die das fremde Antigen dort auslöst (altered self hypothesis) oder ob die T-Zellen zwei unterschiedliche Rezeptoren tragen, einen für das MHC-Antigen der B-Zelle und einen zweiten für das fremde Antigen (dual recognition hypothesis), ist zur Zeit noch unklar.

Bereits 1974 konnten ZINKERNAGEL und DOHERTY (126) demonstrieren, daß MHC-Antigene auch bei der zytotoxischen Reaktion beteiligt sind. Die zytotoxischen T-Zellen von virusinfizierten Mäusen konnten in vitro nur solche virusinfizierten Zellen lysieren, die die gleichen H-2D- bzw. H-2K-Antigene hatten wie die zytotoxischen T-Zellen. Die anderen virusinfizierten Zellen blieben unversehrt.

Danach aktivieren offenbar die Virusantigene und die Membranantigene der Loci H-2D und H-2K gemeinsam die T-Zellen.

2.2. T- und B-Zellinteraktionen beim Menschen

Untersuchungen am Menschen durch BERGHOLTZ und THORSBY 1977 (17) zeigten, daß analog zur Maus auch beim Menschen eine Beteiligung der HLA-Antigene bei der Aktivierung der T-Zellen besteht.

So war die T-Zellantwort auf ein Agens in vitro nur möglich in Gegenwart von Makrophagen, die die gleichen HLA-D-Antigene hatten wie die T-Zellen.
Bei Versuchen mit Antiseren gegen HLA-D- bzw. -DR-Antigene konnten BERGHOLTZ und THORSBY 1978 (18) nachweisen, daß die T-Zellaktivierung durch ein Agens unter der direkten Beteiligung dieser HLA-Antigene erfolgt.
Hinsichtlich der zytotoxischen Reaktion sind dagegen nach Beobachtungen von GOULMY et al. 1977 (55) und MC.MICHAEL et al. 1977 (88) für die spezifische Reaktion der T-Killerzellen die HLA-A-, -B- und -C-Antigene von entscheidender Bedeutung.
Nach diesen Untersuchungen kommt offenbar die Reaktion der T-Zellen auf ein pathogenes Agens erst zustande, wenn die an der Immunantwort beteiligten Zellen wie Lymphozyten, Makrophagen usw. mit Hilfe der HLA-Antigene in geeigneter Weise zusammenwirken. Nach Ansicht von ZINKERNAGEL und DOHERTY 1977 (127) üben die HLA-Antigene auf diesem Weg einen direkten Einfluß auf die Effektivität der Immunantwort aus, was vor allem im Hinblick auf Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und gewissen Krankheiten von Bedeutung sein könnte.

3. DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DES HLA-SYSTEMS

3.1. Transplantationen

Die Bedeutung des HLA-Systems für Transplantationen wurde vor allem durch VAN ROOD 1966 (102) demonstriert. Er stellte fest, daß Hauttransplantate von HLA- und ABO-identischen Geschwistern signifikant länger überleben als von Geschwistern mit HLA-Inkompatibilität. Aufgrund dieser Beobachtungen konnte er das HLA-System als Haupthistokompatibilitätssystem des Menschen charakterisieren.

Da jedoch selbst bei HLA- und ABO-identischen Geschwistern die Überlebenszeit der Transplantate nicht unbegrenzt ist, vermutet man, daß das menschliche Genom außerhalb der HLA-Region noch andere, sehr viel schwächere Histokompatibilitätsgene enthält.

Andererseits folgert man aus den Transplantationen, daß innerhalb der HLA-Region noch weitere, bislang nicht näher definierte Histokompatibilitätsgene liegen, da die Überlebenszeit von Transplantaten unverwandter Spender mit identischen HLA-Antigenen nach VAN HOOFF 1976 (61) kürzer ist als bei HLA-identischen Geschwistern.

Bei Transplantationen von Leichenorganen wurden bisher nur die HLA-A- und -B-Antigene, eventuell noch HLA-C berücksichtigt. Nachdem VAN HOOFF et al. 1974 (60) festgestellt hatten, daß die Überlebenszeit der Transplantate besonders von der Übereinstimmung der B-Locus-Antigene abhängt, wurde vermutet, daß die Kompatibilität der HLA-D-Antigene, deren Genlocus in sehr geringem Abstand zum B-Locus liegt (Abb.2), den Transplantationserfolg wesentlich verbessert (SEGALL et al. 1975 (106)).
Die HLA-D-Typisierung (gemischte Lymphozyten-Kultur, MLC) konnte bisher bei der Transplantation von Leichenorganen nicht durchgeführt werden, da die Bestimmungsmethoden 4 bis 7 Tage beanspruchen und damit die maximale Ischämiezeit z.B. von gekühlten Leichennieren, die mit 24 Stunden angegeben wird, weit überschritten wird (SVEJGAARD 1974 (114)).
Mit Einführung eines serologischen Tests zur Bestimmung der HLA-DR-Antigene, die möglicherweise identisch sind mit den HLA-D-Antigenen oder zumindest von einem sehr eng benachbarten Genlocus gesteuert werden, ist nach den Ergebnissen von PERSIJN et al. 1978 (96) offenbar ein neuer Abschnitt in der Organtransplantation angebrochen. Seither wird vom

europäischen Transplantationszentrum, Eurotransplant, die Identität mindestens eines HLA-DR-Antigens gefordert.

3.1.1. Knochenmarkstransplantationen

Knochenmarkstransplantationen, die heute bei aplastischen Anämien, Leukämien oder bei schweren kombinierten Immundefekten (SCID) durchgeführt werden, stellen wegen der Übertragung großer Mengen immunkompetenter Zellen ein besonderes Problem dar. Neben der Möglichkeit, daß das Transplantat vom Empfänger abgestoßen wird, können hier zusätzlich noch schwere, gegen den Empfänger gerichtete Reaktionen (Graft versus Host Disease, GvHD) auftreten. Zur Vermeidung dieser Reaktionen werden extreme Anforderungen an die Histokompatibilität des Transplantats gestellt, die meist nur von HLA- und ABO-identischen Geschwistern erfüllt werden.
STORB et al. (113) erreichten 1974 mit Knochenmarkstransplantaten von HLA-identischen Verwandten 1-Jahres-Überlebensraten von 5o% bei aplastischen Anämien.
Bisher ist in der Weltliteratur nur ein Fall von Knochenmarkstransplantation bei völliger HLA-Inkompatibilität beschrieben worden (O'REILLY 1978 (93)).

Allerdings gelang bereits 1969 an den Universitätskliniken Düsseldorf die Knochenmarkstransplantation trotz HLA-Inkompatibilität bei einem Patienten mit aplastischer Anämie, der zur Zeit 11 Jahre überlebt (BRÜSTER 1968 (31), BRÜSTER 1970 (32), BRÜSTER et al. 1980 (33)).
Möglicherweise könnte es in Zukunft gelingen, durch eine verbesserte und sorgfältig abgestimmte Immunsuppression die Histokompatibilitätsschranke zu überwinden.

3.2. Bluttransfusionen

a) Febrile Transfusionsreaktionen

Bei einem geringen Prozentsatz aller Bluttransfusionen treten febrile Reaktionen auf, die auf HLA-Antikörper gegen Spenderleukozyten zurückgeführt werden (BRITTINGHAM und CHAPLIN 1957 (30), MOLLISON 1972 (89)). Ihre Häufigkeit steigt mit zunehmender Sensibilisierung gegen HLA-Antigene der Leukozyten nach Mehrfachtransfusionen oder Schwangerschaften.
Diese Reaktionen können unter Umständen lebens-

bedrohlich sein, sind aber bei Patienten, die HLA-Antikörper gebildet haben, durch Transfusion von leukozytenarmem oder HLA-kompatiblem Blut weitgehend vermeidbar.

b) Thrombozytentransfusionen

Schwere Thrombozytopenien erfordern die Transfusion von Plättchenpräparationen. Dabei kann es jedoch zur HLA-Sensibilisierung und Bildung von HLA-Antikörpern kommen, die die Überlebenszeit der transfundierten Plättchen erheblich verkürzen. Nach Untersuchungen von YANKEE et al. 1973 (124) läßt sich dieser Effekt bei nachgewiesenen HLA-Antikörpern durch Transfusion von HLA-kompatiblen Thrombozyten vermeiden.

3.3. Vaterschaftsdiagnostik

Die forensische Verwendung von Blutgruppenmerkmalen setzt nach BERG 1976 (16) voraus

1. Konstanz der Merkmale
2. Reproduzierbare Methodik
3. Gesicherter Erbgang

Das HLA-System erfüllt nicht nur diese drei Voraussetzungen, sondern ist aufgrund seines Polymorphismus auch in besonders strittigen Fällen hervorragend für einen Vaterschaftsausschluß geeignet (MAYR 1972 (83)). Die damit erzielte Ausschlußwahrscheinlichkeit ist wesentlich höher, als mit anderen Methoden zur Zeit erreicht werden kann.
Neben diesen Ausschlußberechnungen sind nach MAYR 1977 (84) auf der Grundlage der HLA-Haplotypfrequenz auch Angaben über die Vaterschaftswahrscheinlichkeit möglich.

3.4. HLA und Krankheiten

Nachdem das HLA-System über Jahre fast ausschließlich im Hinblick auf Transplantationen erforscht worden war, konnten AMIEL 1967 (9) und KOURILSKY et al. 1967 (73) mit den ersten Beschreibungen von Assoziationen zwischen bestimmten HLA-Antigenen und gewissen Krankheiten (M. Hodgkin bzw. Leukämie) neue, möglicherweise sehr viel bedeutsamere Aspekte dieses Systems aufzeigen. LILLY et al. (80) hatten einige Jahre zuvor bei der Maus eine Assoziation zwischen der Virusleukämie und Antigenen des H-2-Systems beobachtet.

Indem AMIEL und KOURILSKY diese Forschungsrichtung auf den Menschen übertrugen, gaben sie einerseits neue Ansätze für das Verständnis der Pathogenese gewisser Krankheiten des Menschen und andererseits einen weiteren Hinweis auf die beachtliche Homologie (KLEIN 1977 (72)) zwischen dem H-2-System und dem HLA-System.

Berücksichtigt man die von MC.DEVITT und BENACERRAF 1969 (43) beschriebenen Ir-Gene des H-2-Systems der Maus, die die Stärke der spezifischen Immunantwort auf ein bestimmtes Antigen steuern und damit offensichtlich einen wichtigen Abschnitt in der Pathogenese einiger Krankheiten beeinflussen können, erhalten diese Assoziationen besonderes Gewicht, auch wenn beim Menschen trotz vieler Beiträge der direkte Nachweis von Immunantwortgenen bisher noch nicht sicher gelungen ist.

Nach den ersten Untersuchungen durch AMIEL und KOURILSKY sind zahlreiche Assoziationen zwischen einzelnen HLA-Antigenen und verschiedenen Krankheiten beschrieben und im Register für HLA und Krankheiten (HLA and Disease Registry, Copenhagen) erfaßt worden (SVEJGAARD und RYDER 1977 (116)).

Dabei wurden jeweils signifikante Abweichungen der Häufigkeiten eines oder mehrerer HLA-Antigene bei der Patientengruppe gegenüber einer ethnisch gleichartig zusammengesetzten Kontrollgruppe festgestellt.

Krankheit	HLA-Antigen	Relatives Risiko
M. Bechterew	B27	90,0
M. Reiter	B27	36,0
Iridozyklitis	B27	9,4
M. Addison	B8	3,9
	Dw3	8,8
Myasthenia gravis	B8	4,4
	Dw3	2,3
Chronisch aktive Hepatitis	B8	2,9
	Dw3	6,8
Multiple Sklerose	B7	1,7
	Dw2	4,3

Tab.2: Einige HLA-assoziierte Krankheiten (116)

Nach SVEJGAARD et al. 1974 (115) dient als Maß für die Stärke einer Assoziation das relative Risiko. Es drückt aus, um wievielmal häufiger die Krankheit bei Trägern des assoziierten HLA-Antigens auftritt als bei Personen, die dieses Antigen nicht haben.

Abgesehen von unterschiedlich ausgeprägten Assoziationen findet man bei nahezu allen Krankheiten, die mit HLA-Antigenen assoziiert sind, einige auffällige Gemeinsamkeiten, die nach DAUSSET 1977 (41) in folgenden Punkten zusammengefaßt sind:

1. Gehäuftes familiäres Auftreten ohne einfachen Mendel'schen Erbgang.

2. Multifaktorielle oder polygenetische Vererbung mit geringer Penetranz.

3. Unklare Ätiologie und Pathogenese unter Beteiligung abnormaler immunologischer Vorgänge (autoimmune Komponente).

4. Unterschiedlich häufiger Befall beider Geschlechter.

5. Kein direkter Einfluß auf die Reproduktion (keine selektierende Wirkung).

6. Assoziationen fast ausschließlich mit Antigenen HLA-B und -D.

Um weitere Zusammenhänge aufzudecken, teilte DAUSSET 1977 (41) die Krankheiten in Gruppen ein, entsprechend den HLA-Antigenen bzw. HLA-Loci, mit denen sie assoziiert sind. Er konnte damit zeigen, daß Krankheiten, die man erst seit kurzem zu einem gemeinsamen Formenkreis zusammenfaßt, Assoziationen zum gleichen HLA-Antigen aufweisen.
So sind mit autoimmuner Beteiligung verlaufende Erkrankungen, wie z.B. Myasthenia gravis, M. Addison, chronisch aktive Hepatitis, Lupus erythematodes, oft mit HLA-B8 assoziiert, während Krankheiten des rheumatoiden Formenkreises, wie M. Bechterew, M. Reiter und Iridozyklitis, eine starke Assoziation zu HLA-B27 zeigen.
Außerdem wies DAUSSET 1977 (41) am Beispiel des M. Bechterew und der Myasthenia gravis nach, daß die unterschiedliche Verteilung der HLA-Antigene in den einzelnen Populationen und Subpopulationen die Assoziationen erheblich beeinflussen kann. So fand man beim M. Bechterew in mehreren Kontinenten die Assoziation zwar unterschiedlich ausgeprägt aber immer zu HLA-B27. Bei der Myasthenia gravis hingegen besteht nach SVEJGAARD und RYDER 1977 (116) bei Europäern

eine Assoziation zu HLA-B8, während bei Japanern eine Assoziation zu HLA-B12 gefunden wurde.
Wie man bereits aus diesen Beispielen vermuten kann, liegen dem gehäuften Auftreten bestimmter Krankheiten bei Vorliegen gewisser HLA-Antigene offenbar vielfältige genetische und immunbiologische Mechanismen zugrunde. Die Klärung der Frage, warum ein Mensch mit einem bestimmten Gewebetyp bevorzugt von gewissen Krankheiten befallen wird, ist Gegenstand intensiver Forschung.
Zur Zeit bestehen folgende Arbeitshypothesen, die sich einerseits auf Teilbeobachtungen der immunologischen Vorgänge bei der T- und B-Zellkooperation, andererseits auf Tierversuche stützen (ZINKERNAGEL und DOHERTY 1977 (127), AMOS und WARD 1977 (10)):

1. *Rezeptortheorie*

Nach der Rezeptortheorie könnten HLA-Antigene oder Strukturen, die von HLA-gekoppelten Genen kodiert werden, wie spezifische Rezeptoren der Zellmembran wirken und damit z.B. einem pathogenen Agens die Adsorption und nachfolgende Penetration in die Zelle ermöglichen. Über diesen Weg könnten HLA-Antigene bestimmte Infektionen begünstigen. Entsprechend dieser Theorie erwägen MANN et al. 1976 (81) bei der Zöliakie einen HLA-assoziierten Rezeptor für Gliadin.

2. *Molecular mimicry (molekulare Nachahmung)*

Nach dieser Vorstellung besitzt das pathogene Agens die gleichen oder zumindest sehr ähnliche Determinanten wie die Gewebsantigene. Ein entsprechender Wirt würde also das Agens wie ein HLA-kompatibles Transplantat tolerieren.
Erste Anzeichen einer Bestätigung dieser Theorie gaben HIRATA et al. 1970 (59) mit der Demonstration einer Kreuzreaktion zwischen HLA-A2 und dem Streptokokken-M-Protein.

3. Immunantwortgene (Ir-Gene)

In Analogie zur Maus, bei der entsprechende Phänomene beobachtet wurden (MC.DEVITT 1972 (44), BENACERAFF 1974 (14)), könnten auch beim Menschen von HLA-gekoppelten Immunantwortgenen Fehlsteuerungen der humoralen oder zellulären Immunantwort auf ein bestimmtes Agens ausgehen und damit Grundlage der Empfänglichkeit für gewisse Krankheiten sein. Obgleich beim Menschen der direkte Nachweis von Immunantwortgenen bisher nicht gelungen ist, wird diese Theorie jedoch gestützt durch Untersuchungen von LEVINE und STEMBER 1972 (78). Sie zeigten, daß die IgE-Antikörperproduktion bei Heufieber hoch antigenspezifisch verläuft und HLA-assoziiert ist. Außerdem fanden KATO et al. 1978 (65) HLA-Assoziationen zum Antikörpertiter nach Rötelnlebendimpfungen.

4. Komplementfaktoren

Im Zusammenhang mit Komplementdefekten oder Komplementmangelzuständen sind bereits mehrere Krankheiten beschrieben worden, die meist unter Lupus-erythematodes-ähnlichen Erscheinungen verlaufen (OPFERKUCH 1977 (92)).

Außerdem fand man Veränderungen einiger Komplementfaktoren bei gewissen hämolytischen Erkrankungen, Bindegewebserkrankungen (Lupus erythematodes, chronische Polyarthritis u.a.), Nierenerkrankungen (einige Glomerulonephritiden) und Infektionskrankheiten (chronisch aggressive Hepatitis).
Die enge Nachbarschaft zwischen den HLA-Genen und den Immuneffektorgenen (z.B. für die Komplementfaktoren C2, C4 und C8) könnte einige Assoziationen bei entsprechendem Kopplungsungleichgewicht zwischen den beteiligten Loci erklären.
BERTRAMS et al. (20) fanden 1978 diese Überlegungen bei der multiplen Sklerose bestätigt. Sie konnten eine Assoziation zwischen HLA-Dw2 und der C2-Hypokomplementämie bei Patienten mit multipler Sklerose feststellen.

5. "Altered self"

Diese Theorie besitzt von allen bisher erwähnten die breiteste experimentelle Grundlage (ZINKERNAGEL und DOHERTY 1977 (127)). Ein pathogenes Agens verbindet sich danach komplexartig mit den HLA-Anti-

genen (bzw. mit Strukturen, die von genetisch eng gekoppelten Loci kodiert werden) und verändert dadurch deren Struktur in der Zellmembran. Diese Veränderungen führen zur Induktion von T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen. Nach dieser Aktivierung verfügen die T-Zellen über einen spezifischen Rezeptor für die veränderten Oberflächen-Strukturen und können betroffene Zellen gezielt eliminieren. Die Assoziation zwischen besonderen HLA-Antigenen und einer Krankheit könnte nun dadurch entstehen, daß die Verbindung zwischen pathogenem Agens und HLA-gekoppelten oder identischen Membranstrukturen eine immunologisch unzureichende Veränderung ergibt, weil z.B. ein bestimmtes HLA-Antigen immer an unbedeutender Stelle verändert wird. Die folgende abgeschwächte Immunantwort könnte damit zu einer HLA-assoziierten Krankheit führen.

4. HLA UND BÖSARTIGE KRANKHEITEN

Im Rahmen der Fragestellung kommt dem Zusammenhang zwischen HLA und bösartigen Krankheiten besondere Bedeutung zu.

Bisherige Untersuchungen von MORRIS et al. 1972 (90), TAKASUGI et al. 1973 (117), KISSMEYER-NIELSEN et al. 1975 (70) ergaben bei bösartigen Krankheiten nur geringe Assoziationsgrade zu HLA-Antigenen. Allerdings fand man im Gegensatz zu nichtbösartigen Erkrankungen relativ häufig auch Assoziationen zum HLA-A-Locus, wie z.B. beim Mammakarzinom, Rektumkarzinom, Lymphosarkom (TAKASUGI et al. 1973).

Als mögliche Ursache für die vergleichsweise schwachen Assoziationen könnte nach DAUSSET 1977 (40) die Beteiligung mehrerer lose gekoppelter Gene innerhalb der HLA-Region in Betracht kommen. Damit ließe sich nicht nur erklären, daß Assoziationen zu Antigenen verschiedener HLA-Loci auftreten können, sondern auch, daß die Assoziationen, wie SIMONS et al. 1977 (107) am Nasopharyngealkarzinom (NPC) bei Chinesen demonstrierten, offenbar einem starken ethnischen Einfluß unterliegen.

Die Bedeutung des HLA-Systems für bösartige Krankheiten zeigt sich auch durch Untersuchungen an sogenannten Langzeitüberlebenden. Bereits 1971 stellten FALK und OSOBA (45) fest, daß bei Patienten mit M. Hodgkin, die die Krankheit mehr als fünf Jahre überlebt hatten, die Frequenz von HLA-B8 erhöht war. Bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) fand DAUSSET 1974 (39), daß die Überlebensrate von HLA-A2-Trägern größer war als die Gesamtüberlebensrate der Patienten. 1977 konnten FALK und OSOBA (47) diesen Zusammenhang für M. Hodgkin und das Mammakarzinom noch klarer darlegen. Danach ist beim M. Hodgkin die Überlebensrate für Träger der Antigene HLA-Aw19 und/oder B5 wesentlich geringer und bei HLA-B8-Trägern erheblich höher als die Gesamtüberlebensrate. Beim Mammakarzinom war die Überlebensrate von B8-Trägern ebenfalls deutlich erhöht.

5. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Im Anschluß an eine Studie von KUNTZ et al. 1978 (74), bei der eine Assoziation zwischen Hypernephrom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Antigen HLA-Aw30/31 ($p = 0{,}0025$, rel. Risiko = 4,6) gefunden worden war, wurden weitere 87 Patienten mit Hypernephrom typisiert und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

5.1. Material

5.1.1. Patienten

In der Urologischen Klinik der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. H. Dettmar) wurden von 1950 - 1978 insgesamt 442 Patienten mit Hypernephrom durch eine Tumornephrektomie behandelt. 5 Patienten erwiesen sich als inoperabel. Alle Diagnosen waren histopathologisch gesichert (hypernephroides Karzinom).
Im November 1978 wurden 126 operierte Patienten mit einer Überlebenszeit von mindestens einem Jahr zu einer klinischen Nachuntersuchung angeschrieben. Davon nahmen 68 die angebotene Untersuchung wahr.
Diese 68 Patienten wurden im Rahmen der Nachuntersuchung und weitere 19 unmittelbar zum Zeitpunkt der Diagnosestellung HLA-typisiert (Patientengruppe: $n = 87$).

5.1.2. Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe dienten 278 unverwandte Blutspender des Instituts für Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin der Universität Düsseldorf und 78 gesunde, unverwandte Personen (Kontrollgruppe n = 356), die im selben Zeitraum typisiert wurden wie die Patientengruppe.

5.2. Methoden

5.2.1. Ermittlung der Überlebensrate
(Krankenblätter - Todesbescheinigungen)

Um die Überlebensrate von Hypernephrom-Patienten zu ermitteln, wurden von der Urologischen Klinik die gesammelten Daten von insgesamt 142 Patienten mit Hypernephrom, die von 1950 - 1968 operativ behandelt worden waren, übernommen und ausgewertet. 54 von diesen 142 Patienten lebten im April 1979 noch; von den 88 verstorbenen lagen Todesbescheinigungen bzw. Sektionsprotokolle vor. Aus den Angaben der Operationsprotokolle und der Todesbescheinigungen wurden zunächst die postoperativen Überlebenszeiten ermittelt. Anschließend wurde der festgelegte Betrachtungszeitraum von 10 Jahren in 24 gleiche Zeitabschnitte von je 5 Monaten aufgeteilt und dann anhand der Überlebenszeiten die Anzahl der noch lebenden

Patienten in den einzelnen Zeitabschnitten bestimmt (Tab.9).

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich ist, lebten nach 30 Monaten noch 74 Patienten (52,1%) und nach 60 Monaten noch 64 Patienten (5-Jahres-Überlebensrate = 45%), d.h. von 142 Patienten starben innerhalb der ersten 30 Monate nach der Operation 68 und in weiteren 30 Monaten dagegen nur noch 10 Patienten.

5.2.2. Erstellung einer Bezugskurve

Aus den Werten der Tabelle 9 wurde eine Bezugskurve der postoperativen Überlebensrate bzw. der relativen Absterberate erstellt (Abb.3), um damit die Überlebensrate der HLA-typisierten Patienten zu vergleichen und einen möglichen Einfluß der HLA-Antigene auf die postoperative Überlebensrate von Hypernephrom-Patienten zu erkennen.

5.2.3. HLA-Antiseren

Jede Zellsuspension wurde mit mindestens 120 mono- und polyspezifischen Antiseren getestet, wobei jede Spezifität mindestens viermal vertreten war. Bei seltenen oder schwierig zu definierenden Splitantigenen wurden zusätzlich Seren eingesetzt.Die Testseren waren teils kommerzieller Herkunft (Firmen: Behring, Mérieux, Fresenius, Biotest), teils stammten sie aus der Produktion des Instituts für Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin der Universität Düsseldorf.
Die Definition des Antigens HLA-Aw30 erfolgte mit 15 zusätzlichen Seren, die gegen die Spezifität Aw30 und/oder Aw31 gerichtet waren. Monospezifisches Aw30-Antiserum wurde vom National Institute of Health (Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Bethesda, Maryland 20014) bezogen.

5.2.4. Blutentnahme

Unter Vorlage von 0,1 ml Liquemin 25000 (Heparin) in einer 10-ml-Spritze wurden jeweils 10 ml Venenblut entnommen und innerhalb von 24 Stunden verarbeitet.

5.2.5. Lymphozytenpräparation

Die Lymphozytenpräparation erfolgte etwas modifiziert nach dem von BØYUM 1968 (26) angegebenen Verfahren: 2 ml Blut werden mit 4 ml isotoner NaCl-Lösung verdünnt und die 6 ml verdünntes Blut anschließend vorsichtig auf einen Dichtegradienten (Lymphoprep D = 1,077 g/ml, Fa. Nyegaard & Co., Norwegen) überschichtet, ohne daß die beiden Lösungen sich dabei vermischen. Der Ansatz wird doppelt ausgeführt und die beiden so vorbereiteten Röhrchen anschließend für 10 Min. bei 1000 g zentrifugiert. Während die Erythrozyten sich danach unter dem Dichtegradienten befinden, konzentrieren sich die Lymphozyten und Thrombozyten ringartig zwischen der Gradientenlösung und dem Serum, von wo sie vorsichtig abpipettiert werden.

Aufgrund der häufig erhöhten Retikulozytenzahl bei Hypernephrom-Patienten waren oft mehrere Zentrifugationen über den Dichtegradienten notwendig, um eine saubere Trennung der Lymphozyten von den erythrozytären Bestandteilen zu erreichen.

Die gewonnenen Zellen werden zweimal mit Hanks'scher Lösung (Hanks-Solution Nr. 811070, Fa. Biotest, Frankfurt a.M.) gewaschen, das heißt, zweimal 10 Min. bei 380 g zentrifugiert, um die ebenfalls HLA-Antigene-tragenden Plättchen zu entfernen. Nach dem ersten Waschvorgang werden die Lymphozyten durch Zählen in der Zählkammer (Neubauer), bei gleichzeitiger Überprüfung der Vitalität, auf 2000/ul mit Hanks'scher Lösung eingestellt. Ergibt die mikroskopische Untersuchung der Zellsuspension noch einen größeren Gehalt an erythrozytären Zellen, werden diese durch einen kurzzeitigen osmotischen "Schock" mit destilliertem Wasser vor dem zweiten Waschvorgang beseitigt.

5.2.6. Lymphozytenkonservierung

Trafen Blutproben an Wochenenden ein, so daß der Test innerhalb von 24 Stunden nicht mehr durchführbar war, wurden die Lymphozytensuspensionen nach der folgenden Methode tiefgefroren:

2000 Zellen/ul werden eingestellt in einer Lösung von 40% Hanks-Solution (Fa. Biotest Nr. 111070), 10% Dimethylsulfoxid (DMSO Nr. 20385 Fa. SERVA,

Heidelberg) und 50% Mc Coy's 5A-Medium (MOD Nr. 166 Fa. GibCo Bio-Cult, Glasgow, Schottland) und anschließend in Beckmannröhrchen (Fa. Greiner) abgefüllt. Nach einer Kältevorinkubation bei -20°C für 30 Minuten werden sie bei -80°C aufbewahrt. In diesem Zustand sind sie für etwa drei Monate haltbar, wobei das Entfernen eventuell kontaminierender Erythrozyten entfällt, da diese beim Einfrieren und Auftauen lysiert werden. Zur Testung werden diese Zellen bei 37°C aufgetaut und sofort verwendet.

5.2.7. Lymphozytotoxizitätstest LCT

Die Gewebetypisierung wurde sowohl bei der Patienten- als auch bei der Kontrollgruppe mit der Methode nach TERASAKI et al. 1974 (119) für 38 Antigene der Loci HLA-A, -B und -C durchgeführt:

Je 1 ul Zellsuspension wird mit je 1 ul Antiserum in Mikrotestplatten mit 60 Vertiefungen (Terasaki-Tray, Fa. Greiner) unter Öl (Paraffin dickflüssig Nr. 7160, Fa. Merck) für 30 Minuten bei Raumtemperatur und für weitere 60 Minuten

mit je 5 ul Kaninchen-Komplement (Fa. Behring Lot. Nr. 3025A) inkubiert. Im Anschluß daran werden pro Vertiefung 5 ul wässeriges Eosin (Eosin wässerig 5%), das zuvor gefiltert wurde, um eventuell ausgefallene Kristalle zu entfernen, zugesetzt. Lysierte Zellen färben sich innerhalb von drei Minuten rot an. Abschließend wird der Test durch Zusatz von 5 ul 35%iger Formalinlösung pro Vertiefung (Fa. Merck, Nr. 4003), die mit einer 0,1 N Natronlauge (Fa. Merck, Nr. 7160) auf den physiologischen pH-Wert von 7,4 eingestellt wurde, fixiert. Die Reaktionen werden im umgekehrten Phasenkontrastmikroskop (Invertoskop D, Fa. Zeiss) nach dem Anteil lysierter Zellen gemäß folgendem Schema bewertet:

Lysierte Zellen		Reaktion	
0 - 10%	=	-	negativ
10 - 20%	=	+	positiv
20 - 50%	=	++	
50 - 70%	=	+++	
75 - 100%	=	++++	

Positive und negative Kontrollseren (Fa. Behring) werden mitgeführt, um eine eventuelle Zytotoxizität des Komplements sowie den sogenannten "background" (lysierte, angefärbte Zellen, deren Membranschädigung nicht auf HLA-Antigen-Antikörperreaktionen beruhen) zu erkennen.

5.2.8. Statistische Auswertung

Antigenfrequenzen wurden durch Auszählen der vorgefundenen Antigene und Angabe in Prozent sowohl für die Patienten- als auch für die Kontrollgruppe ermittelt.
Die statistischen Berechnungen wurden entsprechend den von ARMITAGE 1971 (11) und SVEJGAARD et al. 1974 (115) für Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Krankheiten angegebenen Methoden durchgeführt.

5.2.8.1. Chi-Quadrat-Test (X^2, p-Wert)

Für die Signifikanzprüfung eines Unterschiedes zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe diente der X^2-Test für die Vierfeldertafel mit Korrektur für Diskontinuität nach YATES.

	Antigen positiv	Antigen negativ	
Anzahl Patienten	a	b	a+b
Anzahl Kontrollpers.	c	d	c+d
	a+c	b+d	n

$$\text{mit } X^2 = \frac{\left(|ad-bc| - \frac{n}{2}\right)^2 \cdot n}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \quad \text{(nach YATES)}$$

X^2 wird als Prüfgröße benutzt, die vorher formulierte Nullhypothese: "Es besteht kein Unterschied zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe" anzunehmen oder zu verwerfen. Entscheidungskriterium ist eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05, d.h. die Nullhypothese wird verworfen, wenn man eine Abweichung feststellt, die so groß ist, daß die Wahrscheinlichkeit p für ihr zufälliges Auftreten kleiner ist als 0,05. Die Wahrscheinlichkeit p wird anhand der $X^2_{(1)}$-Verteilung bestimmt, die für die Vierfeldertafel nur einen Freiheitsgrad besitzt und der quadrierten, standardisierten Normalverteilung entspricht (ARMITAGE).
Da das Quantil 1-0,05 der $X^2_{(1)}$-Verteilung 3,842 beträgt, entsprechen alle X^2-Werte > 3,842 einer Wahrscheinlichkeit < 0,05.

Tritt in der Patientengruppe eine Abweichung der Antigenfrequenz auf, die einen X^2-Wert von mehr als 3,842 ergibt, muß somit die Nullhypothese verworfen und das Ergebnis als signifikant betrachtet werden. Dies entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $< 0,05$.

5.2.8.2. Fehler 1. Art, korrigierter p-Wert (p_{corr})

Zur Vermeidung eines Fehlers 1. Art (d.h. die Nullhypothese abzulehnen, obwohl sie zutrifft, was nach SVEJGAARD et al. 1974 (115) beim Vergleich mehrerer HLA-Antigene möglich ist), empfahlen GRUMET et al. 1971 (56), den gefundenen p-Wert mit der Anzahl der getesteten Antigene zu multiplizieren und die Signifikanz von dem so korrigierten p-Wert (p_{corr}) abhängig zu machen.
Wird allerdings ein Antigen untersucht, für dessen abweichende Frequenz bereits vorher ein Hinweis gefunden wurde, kann nach SVEJGAARD und RYDER 1977 (116) diese die Signifikanzbedingung erschwerende Korrektur entfallen.

5.2.8.3. Relatives Risiko (RR)

Nach SVEJGAARD et al. 1974 (115) gibt das relative Risiko an, um wievielmal häufiger die Krankheit bei Personen vorkommt, die ein bestimmtes Antigen tragen, gegenüber denen, die dieses Antigen nicht tragen. Zur Berechnung dient die von WOOLF 1955 (123) und SVEJGAARD et al. 1974 angegebene Formel

$$RR = \frac{ad}{cb}$$ mit a, b, c, d aus der Vierfeldertafel.

6. ERGEBNISSE

Der Vergleich zwischen der Gesamtheit der 87 untersuchten Hypernephrom-Patienten und der Kontrollgruppe ergibt lediglich Grenz-Signifikanz für einige abweichende Antigenfrequenzen der 38 getesteten HLA-Antigene.
Wird jedoch das Patientenkollektiv in Gruppen mit verschiedenen Überlebenszeiten aufgeteilt (DAUSSET 1975 (39)), zeigen sich mehrere deutliche Abweichungen

Gruppe	Überlebenszeit
I	0 Jahre (zum Zeitpunkt der Diagn.)
II	1 - 5 Jahre
III	5 - 10 Jahre
IV	10 Jahre

So tragen 3 von 19 der zum Zeitpunkt der Diagnose typisierten Patienten (Gruppe I) das Antigen HLA-Aw30 gegenüber 10 von 356 in der Kontrollgruppe.
Daraus folgt eine signifikante Abweichung mit $\chi^2_{Yates} = 5{,}62$ und $p = 0{,}018$ (Tab.4).
Das relative Risiko für Träger von HLA-Aw30 beträgt damit RR = 6,49.

Außer der Abweichung des Antigens HLA-Aw30 finden sich in Gruppe I abweichende Frequenzen für HLA-B17 und HLA-Cw3 (Tab.3), die jedoch nach Korrektur für die Anzahl getesteter Antigene (Punkt 5.2.8.2.) nicht mehr signifikant sind.

Das Antigen HLA-B8 zeigt mit längerer Überlebenszeit einen Frequenzanstieg gegenüber der Kontrollgruppe. Um für diese Abweichung eine Signifikanzprüfung durchzuführen, wurden die Patienten mit längerer Überlebenszeit zu einer Gruppe zusammengefaßt. Zur Festlegung der unteren Grenze ab der Patienten in diese Gruppe kamen, wurde die bereits unter Punkt 5.2.3. erwähnte Kurve der relativen Absterberate von Hypernephrom-Patienten herangezogen, mit der die verstorbenen Patienten isoliert betrachtet werden können (Abb.3). Wie das 75%-Quantil der relativen Absterberate zeigt, sind 3/4 der Patienten bereits nach 2,4 Jahren verstorben (Abb.3). Damit besteht andererseits für Patienten mit mehr als 2,4 Jahren Überlebenszeit eine hohe Wahrscheinlichkeit, die Krankheit auch längerfristig zu überleben.

Zur Signifikanzprüfung dienten daraufhin die 63 HLA-typisierten Patienten, die bereits mehr als 2,4 Jahre überlebten.

20 von 63 Patienten dieser Gruppe tragen das Antigen HLA-B8. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 68 HLA-B8-Trägern von 356 ergibt sich eine signifikante Abweichung:

$\chi^2_{Yates} = 4{,}42$ und $p = 0{,}035$ (Tab.5).

In dieser Patientengruppe zeigt auch das HLA-B17 eine Frequenzabweichung (Tab.7), die aber nach der notwendigen Korrektur (Punkt 5.2.8.2.) nicht mehr signifikant ist.

Die weitere Auswertung und Gegenüberstellung der HLA-Antigene Aw30 und B8 in den Patientengruppen I, II, III und IV (Tab.8) zeigt, daß die Frequenz von HLA-Aw30 zum Zeitpunkt der Diagnose des Hypernephroms etwa fünfmal höher ist als in der Kontrollgruppe und bereits kurze Zeit später deutlich abnimmt. In der Patientengruppe mit mehr als 10 Jahren Überlebenszeit ist die Frequenz von HLA-Aw30 schließlich Null.

Dagegen verhält sich die Frequenz von HLA-B8 genau umgekehrt. Während sie anfangs dem Wert der Kontrollgruppe entspricht, ist mit steigender Überlebenszeit eine ständige Zunahme bis auf den doppelten Wert nach über 10 Jahren festzustellen (Tab.8).

Die in den Patientengruppen I, II, III und IV ermittelten Frequenzen von HLA-Aw30 und HLA-B8 (Tab.8) wurden nun in Form einer Hochrechnung auf die 142 Hypernephrom-Patienten übertragen, mit deren Hilfe bereits unter Punkt 5.2.8.2. die Bezugskurve der postoperativen Überlebensrate angelegt wurde.
Dazu wurde die Gruppe dieser 142 Patienten in die gleichen Überlebenszeiträume gegliedert wie die Gruppe der 87 HLA-typisierten Patienten (Tab.10) und aus den dort ermittelten HLA-Antigenfrequenzen rückläufig auf die absolute Zahl der HLA-Aw30- bzw. HLA-B8-Träger in den Untergruppen der 142 Patienten geschlossen (Tab.10, Spalten n_A+ und n_B+). Danach wurde die Überlebensrate der HLA-Aw30- bzw. der HLA-B8-Träger berechnet (Tab.11,12) und der Gesamtüberlebensrate gegenübergestellt.
In Abb.4 sind die Einflüsse der HLA-Antigene auf die postoperative Überlebensrate nach den Ergebnissen der Hochrechnung graphisch dargestellt.

Locus A

HLA-	n	%	Kontrolle %
A1	3	15,8	25,8
A2	8	42,1	48,3
A3	7	36,8	31,7
A9	4	21,1	21,1
A10	1	5,3	9,8
A11	2	10,5	11,2
Aw19	6	31,6	22,7
Aw23	0	0	1,7
Aw24	4	21,1	13,5
A25	1	5,3	4,8
A26	0	0	3,4
A28	2	10,5	10,4
A29	1	5,3	5,9
Aw30	3	15,8	2,8
Aw31	0	0	3,9
Aw32	1	5,3	7,3
Aw33	1	5,3	2,2

Locus B

HLA-	n	%	Kontrolle %
B5	3	15,8	10,7
B7	5	26,3	29,5
B8	4	21,1	19,1
B12	7	36,8	25,8
B13	0	0	7,6
B14	1	5,3	8,1
B15	1	5,3	15,4
Bw16	1	5,3	4,2
B17	2	10,5	6,2
B18	1	5,3	4,5
Bw21	0	0	2,8
Bw22	2	10,5	3,9
B27	3	15,8	9,0
Bw35	4	21,1	18,5
B37	1	5,3	2,2
Bw38	1	5,3	1,4
Bw39	0	0	4,8
B40	0	0	14,0
Bw44	1	5,3	10,1
Bw45	0	0	0,4
Bw49	0	0	1,7
Bw50	0	0	0,4

Locus C

HLA-	n	%	Kontrolle %
Cw1	0	0	0,6
Cw2	1	5,3	7,3
Cw3	1	5,3	18,5
Cw4	3	15,8	14,6
Cw5	0	0	1,1

Tab.3: HLA-Antigenfrequenzen bei Patienten (n = 19) zum Zeitpunkt der Diagnose im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 356)

	n	HLA-Aw30	%	χ^2_{Yates}	p-Wert
Patienten	19	3	15,8	5,62	0,018
Kontrolle	356	10	2,8	----	-----

Tab.4: Frequenz von HLA-Aw30 bei Patienten (n = 19) zum Zeitpunkt der Operation im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 356)

	n	HLA-B8	%	χ^2_{Yates}	p-Wert
Patienten	63	20	31,7	4,42	0,035
Kontrolle	356	68	19,1	----	-----

Tab.5: Frequenz von HLA-B8 bei Patienten (n = 63) mit einer Überlebenszeit $> 2,4$ Jahre im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 356)

Locus A

HLA-	n	%
A1	92	25,8
A2	172	48,3
A3	113	31,7
A9	75	21,1
A10	35	9,8
A11	40	11,2
Aw19	81	22,7
Aw23 (9)	6	1,7
Aw24 (9)	48	13,5
A25 (10)	17	4,8
A26 (10)	12	3,4
A28	37	10,4
A29 (19)	21	5,9
Aw30 (19)	10	2,8
Aw31 (19)	14	3,9
Aw32 (19)	26	7,3
Aw33 (19)	8	2,2

Locus B

HLA-	n	%
B5	38	10,7
B7	105	29,5
B8	68	19,1
B12	92	25,8
B13	27	7,6
B14	29	8,1
B15	55	15,4
Bw16	15	4,2
B17	22	6,2
B18	16	4,5
Bw21	10	2,8
Bw22	14	3,9
B27	32	9,0
Bw35	66	18,5
B37	8	2,2
Bw38 (16)	5	1,4
Bw39 (16)	3	4,8
B40	50	14,0
Bw44 (12)	36	10,1
Bw45 (12)	1	0,4
Bw49 (21)	6	1,7
Bw50 (21)	1	0,4

Locus C

HLA-	n	%
Cw1	2	0,6
Cw2	26	7,3
Cw3	66	18,5
Cw4	52	14,6
Cw5	4	1,1

Tab.6: HLA-Antigenfrequenzen der Kontrollgruppe (n = 356)

Locus A

HLA-	n	%	Kontrolle %
A1	21	33,3	25,8
A2	35	55,5	48,3
A3	18	28,6	31,7
A9	15	23,8	21,1
A10	3	4,8	9,8
A11	6	9,5	11,2
Aw19	9	14,3	22,7
Aw23	2	3,2	1,7
Aw24	12	19,0	13,5
A25	3	4,8	4,8
A26	0	0	3,4
A28	2	3,2	10,4
A29	4	6,3	5,9
Aw30	3	4,8	2,8
Aw31	1	1,6	3,9
Aw32	2	3,2	7,3
Aw33	3	4,8	2,2

Locus B

HLA-	n	%	Kontrolle %
B5	11	17,5	10,7
B7	14	22,2	29,5
B8	20	31,7	◂ 19,1
B12	14	22,2	25,8
B13	4	6,3	7,6
B14	1	1,6	8,1
B15	1	20,6	15,4
Bw16	3	4,8	4,2
B17	9	14,3	◂ 6,2
B18	0	0	4,5
Bw21	1	1,6	2,8
Bw22	1	1,6	3,9
B27	7	11,1	9,0
Bw35	8	12,7	18,5
B37	2	3,2	2,2
Bw38	3	4,8	1,4
Bw39	0	0	4,8
B40	9	14,3	14,0
Bw44	4	6,3	10,1
Bw45	0	0	0,4
Bw49	1	1,6	1,7
Bw50	0	0	0,4

Locus C

HLA-	n	%	Kontrolle %
Cw1	1	1,6	0,6
Cw2	6	9,5	7,3
Cw3	19	30,2	18,5
Cw4	8	12,7	14,6
Cw5	3	4,8	1,1

Tab.7: HLA-Antigenfrequenzen bei Patienten (n = 63) mit einer Überlebenszeit > 2,4 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe

Klasse	Patienten	mittlere Überlebenszeit	HLA-Aw30		HLA-B8	
			n	%	n	%
I Zum Zeitpunkt der Operation	19	---	3	15,8	4	21
II 1 - 5 Jahre post op.	27	3 Jahre	2	7,4	7	26
III 5 - 10 Jahre post op.	27	7,6 Jahre	2	7,4	8	30
IV 10 Jahre post op.	14	15,2 Jahre	0	0	5	36

Tab.8: Frequenzen von HLA-Aw30 und HLA-B8 Patienten nach Überlebenszeit gegliedert

Monate post op.	Noch lebende Patienten	Überlebensrate %
0	142	100
5	122	86,0
10	107	75,3
15	95	67,0
20	88	62,0
25	83	58,5
30	74	52,1
35	72	50,7
40	69	48,6
45	68	47,9
50	67	47,2
55	65	45,8
60	64	45,0
65	61	43,0
70	60	42,3
75	59	41,5
80	58	40,8
85	58	40,8
90	58	40,8
95	58	40,8
100	58	40,8
105	58	40,8
110	57	40,1
115	56	39,4
120	54	38,0

Tab.9: Postoperative Überlebensrate von Hypernephrom-Patienten (Wertetafel zu Abb.3 und 4)
Operationszeitraum: 1950 - 1968
Patienten: n = 142

Klasse	mittlere Überlebenszeit	lebende Patienten	HLA-Aw30		HLA-B8	
			%	n_A^+	%	n_B^+
I Zum Zeitpunkt der Operation	----	142	15,8	22	21	30
II 1 - 5 Jahre post op.	3 Jahre (36 Monate)	69	7,4	5	26	18
III 5 - 10 Jahre post op.	7,6 Jahre (91 Monate)	58	7,4	4	30	17
IV 10 Jahre post op.	15,2 Jahre (183 Monate)	54	0	0	36	17

Tab.10: Frequenzen von HLA-Aw30 und HLA-B8 auf 142 Hypernephrom-Patienten hochgerechnet

Monate post op.	Noch lebende Patienten	Überlebensrate %
0	22	100
36	5	22,7
91	4	18,2
183	0	0

Tab.11: Überlebensrate von Patienten mit HLA-Aw30 (Hochrechnung)

Monate post op.	Noch lebende Patienten	Überlebensrate %
0	30	100
36	18	60,0
91	17	56,6
183	17	56,6

Tab.12: Überlebensrate von Patienten mit HLA-B8 (Hochrechnung)

(Wertetafeln zur Abbildung 4)

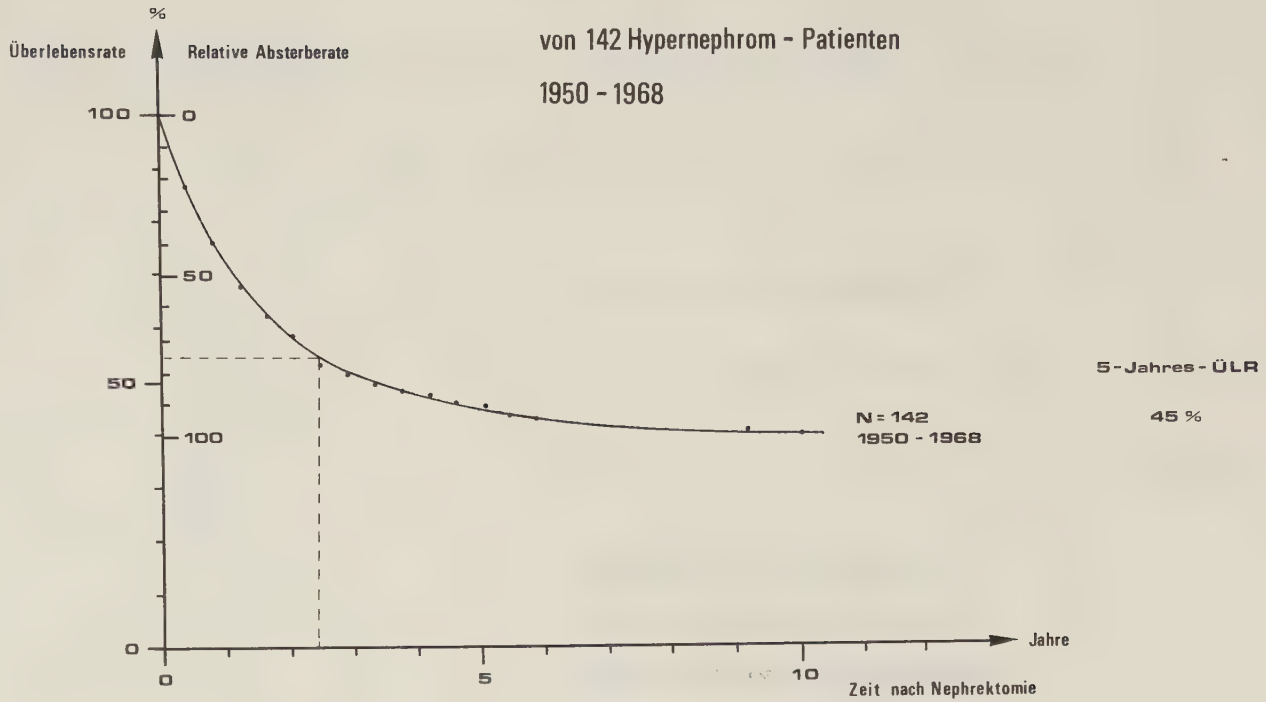


Abb.3: Überlebensrate und relative Absterberate von 142 Hypernephrom-Patienten p.o.

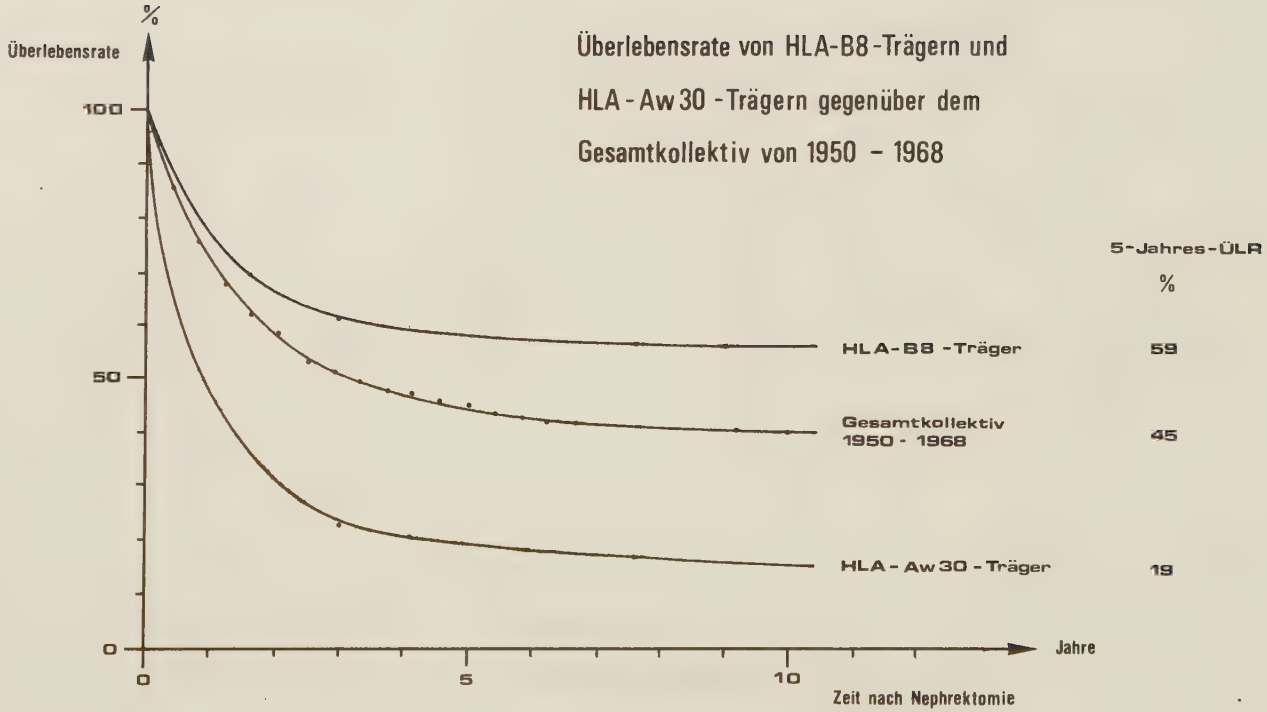


Abb.4: Postoperative Überlebensrate von Hypernephrom-Patienten mit HLA-Aw30 bzw. HLA-B8 (Ergebnis der Hochrechnung)

7. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Zu den wichtigsten Ergebnissen zählt, daß das Antigen HLA-Aw30 bei Patienten aus dem Raum Düsseldorf zum Zeitpunkt der Diagnose des Hypernephroms signifikant häufiger vorkommt als in der Kontrollgruppe. Damit bestätigt das Ergebnis die von KUNTZ et al. 1978 (74) berichtete Assoziation zwischen HLA-Aw30/31 und Hypernephrom bei Patienten aus dem Münchener Raum. Während zu Beginn der Untersuchung von KUNTZ et al. die Differenzierung der Antigene Aw30 und Aw31 serologisch noch nicht möglich war und erst im späteren Verlauf der Studie das Antigen HLA-Aw30 als das betroffene Antigen erkannt wurde, war bei der vorliegenden Untersuchung die serologische Differenzierungsmöglichkeit bereits zu Beginn der Untersuchung gegeben.
Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der beiden Studien in Tab.13 zeigt, daß die Abweichung der HLA-Aw30/31-Antigenfrequenz in der Münchener Patientengruppe etwas größer ist als im Düsseldorfer Krankengut. Für Düsseldorfer Patienten ergibt sich

jedoch trotz geringerer Abweichung der Aw30-Antigenfrequenz ein größeres relatives Risiko. Wahrscheinlich beruht dies auf der heute möglichen besseren serologischen Trennung der HLA-Antigene Aw30 und Aw31, so daß zu Vergleichen die Normalfrequenz von Aw30 allein herangezogen werden kann.

Krankengut München KUNTZ et al. 1978 (74)		Krankengut Düsseldorf KUNTZ, SCHWARTMANN et al. 1979 (75)	
Patienten (bei Diagnosestellung)	n = 44	Patienten (bei Diagnosestellung)	n = 19
HLA-Aw30/31-Träger	n = 11	HLA-Aw30-Träger	n = 3
Kontrollgruppe	n = 300	Kontrollgruppe	n = 356
HLA-Aw30/31-Träger	n = 20	HLA-Aw30-Träger	n = 10
Abweichung	χ^2_{Yates} = 13,57	Abweichung	χ^2_{Yates} = 5,62
p-Wert	= 0,00025	p-Wert	= 0,018
Relatives Risiko	= 4,6	Relatives Risiko	= 6,49

Tab.13: HLA-Aw30/31-Antigenfrequenz bei Hypernephrom-Patienten

Als Erklärung für die unterschiedlichen Antigenfrequenzen in beiden Ergebnissen ist wahrscheinlich neben der serologischen Trennung der HLA-Antigene Aw30 und Aw31 vor allem die geringere Anzahl der Patienten im Düsseldorfer Krankengut, die zur Zeit der Diagnosestellung typisiert wurden, von Bedeutung. Außerdem wäre ein möglicher ethnischer Einfluß in Erwägung zu ziehen, da die beiden Patientengruppen in dieser Hinsicht aus völlig verschiedenen Regionen stammen.

Die Bedeutung ethnischer Einflüsse bei Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und bösartigen Krankheiten demonstrierten vor allem SIMONS et al. 1977 (107) am Nasopharyngealkarzinom. Die Autoren fanden in China, wo das Nasopharyngealkarzinom sehr häufig auftritt und eine starke Assoziation zum HLA-Antigen Sin 2 zeigt, bereits zwischen Patienten verschiedener Dialektgruppen erhebliche Unterschiede in der Assoziationsstärke. Nimmt man für das Hypernephrom eine ähnliche Abhängigkeit an, wäre die Differenz aufgrund der genetisch unterschiedlichen Herkunft erklärbar und zugleich angedeutet, daß das assoziierte Antigen

nicht selbst oder zumindest nicht ausschließlich am Krankheitsprozeß beteiligt ist, sondern hier mehrere, teils HLA-gekoppelte Gene zusammenwirken.
Erste Hinweise auf eine mögliche Assoziation des Hypernephroms mit HLA-Antigenen wurden durch Untersuchungen in Familien mit gehäuftem Auftreten von Hypernephrom gegeben (BRAUN et al. 1975 (27), VALLETEAU et al. 1976 (121) sowie PILEPICH et al. 1978 (98)), die erstmals eine mögliche Beteiligung der HLA-Region an dieser Krankheit vermuten ließen. Bei diesen Untersuchungen konnte eine Assoziation zwischen der Erkrankung und speziellen HLA-Haplotypen (A1-B17, A2-B17, A3-B17, Aw31-B17, A2-B12, A2-Bw21) bei betroffenen Familienmitgliedern nachgewiesen werden, die möglicherweise eine Beteiligung HLA-gekoppelter Gene an der Pathogenese andeutet (BRAUN et al.).
Bei 13 zusätzlich untersuchten unverwandten Hypernephrom-Patienten fand sich jedoch keine Abweichung von HLA-B17. Aufgrund dessen diskutierten BRAUN et al. die Möglichkeit von Unterschieden zwischen dem familiären Nierenkarzinom und dem sporadisch auf-

tretenden Hypernephrom. Rückblickend auf die Ergebnisse der oben aufgeführten Familienuntersuchungen ist bemerkenswert, daß HLA-Aw19-Splitantigene, zu denen auch das HLA-Aw30 zählt, in den untersuchten Familien vermehrt auftraten. Von sechs Patienten aus den drei von BRAUN et al. untersuchten Familien hatten drei das Antigen HLA-Aw31 und zwei HLA-Aw32 (74). Die Beziehung zwischen dem Antigen HLA-Aw30 und dem hypernephroiden Karzinom zeigt sich, außer in der stark erhöhten Frequenz zum Zeitpunkt der Diagnose, noch in einem weiteren Ergebnis.
Die nachuntersuchten Patienten, deren Operationstermin bereits zwischen 10 Monaten und 22 Jahren zurücklag, wurden in drei Gruppen eingeteilt mit Überlebenszeiten von 1 - 5 Jahren, 5 - 10 Jahren und über 10 Jahren, um die Häufigkeit des Antigens HLA-Aw30 in mehreren Überlebenszeiträumen zu bestimmen.
Dabei zeigte sich, daß die Frequenz des HLA-Aw19-Splitantigens Aw30 um so stärker abnimmt, je länger die postoperative Überlebenszeit ist.
Ähnliche Beobachtungen machten FALK und OSOBA (47) beim M. Hodgkin mit dem HLA-Antigen Aw19.

Die Frequenzänderung des Antigens HLA-Aw30 von etwa dem fünffach überhöhten Wert zum Zeitpunkt der Diagnose des Hypernephroms bis auf Null nach einer Überlebenszeit von über 10 Jahren läßt vermuten, daß die Träger des HLA-Aw30 eher an einem Hypernephrom erkranken, und daß Hypernephrom-Patienten mit HLA-Aw30 eine geringere Überlebensrate aufweisen. Als Ursache dafür wäre unter anderem eine verminderte immunologische Aktivität der Träger von HLA-Aw30 gegenüber Hypernephromzellen denkbar, was nicht nur die Tumorbildung fördern, sondern auch zur früheren Metastasierung führen könnte.
Eine Beziehung des Antigens HLA-B8 zur postoperativen Überlebensrate zeigt sich bei der Frequenzbestimmung in den Patientengruppen mit verschiedenen Überlebenszeiten. Während zum Zeitpunkt der Diagnose die Häufigkeit dieses Antigens etwa der der Kontrollgruppe entspricht, ist mit Zunahme der Überlebenszeit ein gleichmäßiger Frequenzanstieg festzustellen. Dieser Unterschied ist bereits nach einer Überlebenszeit von 2,4 Jahren signifikant.
Demzufolge haben Hypernephrom-Patienten mit HLA-B8

offenbar eine längere postoperative Überlebenszeit als Patienten, die dieses Antigen nicht tragen. Der Frequenzanstieg von HLA-B8 bei längerer Überlebenszeit könnte möglicherweise auf einer positiven Selektion beruhen, die dadurch bedingt sein könnte, daß Patienten ohne HLA-B8 der Krankheit früher erliegen. Insofern ist das Ergebnis eine Bestätigung der Arbeiten von FALK und OSOBA 1977 (47), die beim Mammakarzinom ebenfalls einen Frequenzanstieg von HLA-B8 mit längerer Überlebenszeit feststellten. Beim M. Hodgkin hatten diese Autoren bereits 1971 (45) und 1974 (46) eine größere Überlebensrate für Träger von HLA-B8 beobachtet.
Bringt man diese Ergebnisse in Verbindung mit den unter Punkt 1.7.4. erwähnten Autoimmunkrankheiten, die ebenfalls mit HLA-B8 assoziiert sind, so wäre denkbar, daß die HLA-Typisierung bei diesen Untersuchungen nicht immer zu Beginn der Autoimmunerkrankungen durchgeführt wurde, sondern daß viele Patienten zum Zeitpunkt der HLA-Antigenbestimmung bereits mehrere Jahre an der Krankheit litten. Dann wären hauptsächlich überlebende Patienten

erfaßt worden und der Frequenzanstieg von HLA-B8, der als Hinweis auf die Assoziation zu einer bestimmten Autoimmunkrankheit gewertet wurde, hätte auch Ausdruck einer günstigeren Überlebensrate für Träger von HLA-B8 sein können. Man kann aber wohl davon ausgehen, daß die Überlebensrate von Autoimmunkrankheiten im allgemeinen höher als von bösartigen Krankheiten ist und dadurch nur relativ wenige verstorbene Patienten bei diesen Untersuchungen nicht erfaßt wurden, so daß diese Überlegungen für Autoimmunerkrankungen nur eine geringe Bedeutung haben.

Die Verbindung zwischen dem positiven Einfluß von HLA-B8 auf die Überlebensrate von Hypernephrom-Patienten und den mit HLA-B8-assoziierten Autoimmunkrankheiten könnte aber durch die von MARCHALONIS et al. 1974 (82) formulierte Verstärkertheorie bestehen. Nach dieser Theorie werden Assoziationen zwischen HLA-B8 und Autoimmunkrankheiten auf eine verstärkte immunologische Aktivität der HLA-B8-tragenden Individuen zurückgeführt, etwa als Ausdruck eines Kopplungsungleichgewichts zwischen dem

HLA-B8-Allel und gewissen Immunantwortgenen in der HLA-Region. Mit einer verstärkten immunologischen Aktivität bei HLA-B8-Trägern, die mehr oder weniger spezifisch sein kann, wäre eine mögliche Erklärung für den positiven Einfluß auf die Überlebensrate von Patienten mit Hypernephrom und einigen anderen bösartigen Krankheiten gegeben. Der Frequenzanstieg von HLA-B8 und die Abnahme von HLA-Aw30 mit steigender Überlebenszeit von Hypernephrom-Patienten sind aus folgenden Gründen möglicherweise als zwei voneinander unabhängige Erscheinungen zu betrachten:

Beide Antigene werden von verschiedenen Genloci kodiert, ohne daß ein Kopplungsungleichgewicht zwischen Aw30 und B8 in der mitteleuropäischen Bevölkerung besteht (SVEJGAARD (116)). Es ist außerdem unwahrscheinlich, daß die Einflüsse der beiden Antigene auf die Überlebensrate einfach durch eine gegensätzliche Wirkung auf denselben immunbiologischen Vorgang bedingt sind, da für das HLA-Aw30 im Gegensatz zum HLA-B8 bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine eindeutige Frequenzabweichung festzu-

stellen war. Offenbar haben beide HLA-Antigene völlig unabhängig voneinander gewisse pathogenetische Beziehungen zum hypernephroiden Karzinom, die möglicherweise auf Kopplungsungleichgewichte zu Immunantwortgenen zurückzuführen sind. Diese Beziehungen äußern sich nach den hier vorliegenden Ergebnissen zusammengefaßt:

a) in einer Assoziation zum Antigen HLA-Aw30, d.h. Träger dieses Antigens haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko an einem Hypernephrom zu erkranken,

b) in einer geringeren Überlebensrate für Patienten mit HLA-Aw30 und

c) in einer höheren Überlebensrate für Träger von HLA-B8.

Während der Untersuchungen konnte der Krankheitsverlauf von zwei Einzelfällen aus der Gruppe der 19 zum Zeitpunkt der Diagnose typisierten Patienten beobachtet werden. Beide Fälle bestätigten die oben aufgeführten Ergebnisse unmittelbar. So verstarb ein Patient

bereits zwei Monate nach der Operation. Er trug das Antigen HLA-Aw30. Eine Patientin mit HLA-Aw30 und HLA-B8 war bereits vor 12 Jahren wegen eines Hypernephroms nephrektomiert worden. Anfang 1979 trat erneut ein Hypernephrom in der kontralateralen Niere auf. Sehr wahrscheinlich ist das zweite Hypernephrom der Patientin von der früheren Erkrankung unabhängig, da nach 12 Jahren das Auftreten einer Metastase, zudem in der anderen Niere, eher unwahrscheinlich ist. Es ist bemerkenswert, daß die Patientin bei einer immunologischen Ausgangslage, die nach 12 Jahren die Bildung eines zweiten Hypernephroms zuläßt, die erste Erkrankung so lange überlebt.
Möglicherweise könnte bei dieser Patientin ein Zusammenhang zwischen der Hypernephromanfälligkeit und dem Vorliegen von HLA-Aw30, sowie zwischen der sehr langen Überlebenszeit und dem Vorliegen von HLA-B8 bestehen.

Die hier dargelegten Ergebnisse lassen vermuten, daß für Patienten mit HLA-Aw30 ein besonders bösartiger und rascher Verlauf der Krankheit zu erwarten ist, der nicht nur den Einsatz aller therapeutischen

Möglichkeiten rechtfertigt, sondern auch eine besonders intensive Nachsorge und Überwachung erfordert.

Weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven unter strenger Berücksichtigung der ethnischen Herkunft der Untersuchten sind jedoch notwendig. Dabei könnte auch die Frage Beachtung finden, die sich aufgrund des Kopplungsungleichgewichts zwischen B8 und dem B-Zell-Antigen DRw3 ergibt, ob eventuell eine stärkere Assoziation zum HLA-DRw3 als zum HLA-B8 bei Langzeitüberlebenden besteht. Möglicherweise ließen sich mit solchen Untersuchungen die Gene der HLA-Region näher charakterisieren, die unmittelbar an der Pathogenese der Krankheit beteiligt sind, und die BODMER 1972 (22) allgemein als HLA-Ds-Gene (Disease susceptibility) bezeichnete. Bessere Bestimmungsmöglichkeiten für HLA-Ds-Genprodukte könnten in der Zukunft eine effektivere Vorsorge ermöglichen. Außerdem könnte untersucht werden, ob das Hypernephrom - wie von verschiedenen Pathologen diskutiert (A.BOHLE 1975 (25)) - in unterschiedlich malignen Formen auftritt, die sich nur wenig morphologisch aber deutlich

immunologisch unterscheiden. Wenn aufgrund der immunologischen Differenzen nur eine bestimmte Form des Hypernephroms mit dem HLA-Komplex assoziiert ist, etwa wie dies bei Diabetes juvenilis, Myasthenia gravis und rheumatischen Arthritiden beobachtet wurde (DAUSSET (41)), käme der HLA-Antigenbestimmung wegen der diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen in Zukunft große klinische Bedeutung zu.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem historischen Rückblick über die Erforschung des HLA-Systems wurden die einzelnen Komponenten und die Genetik dieses Systems beschrieben.
Im folgenden Überblick über die biologische und klinische Bedeutung stand der Zusammenhang zwischen HLA und Krankheiten im Vordergrund.
Die wichtigsten der zur Zeit diskutierten Theorien über die Ursachen dieser Assoziationen wurden kurz erwähnt und jeweils entsprechenden Untersuchungsergebnissen gegenübergestellt. Die Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und bösartigen Krankheiten erhielten wegen der verschiedenen Aspekte und im Hinblick auf das Thema eine besondere Darstellung.

Den Anstoß zu dieser Arbeit gaben Untersuchungen an unverwandten Hypernephrom-Patienten, die eine Assoziation zwischen dem Hypernephrom und dem HLA-Antigen Aw30/31 ergeben hatten (KUNTZ et al. 1978 (74)).

Die vorliegende Untersuchung befaßte sich mit der Bestimmung der HLA-Antigenfrequenzen von insgesamt 87 Patienten mit Hypernephrom im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 356 gesunden Personen. 19 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Diagnose HLA-typisiert, während von 68 Patienten der Operationstermin bei der Untersuchung bereits zwischen 10 Monaten und 22 Jahren zurücklag.
Die Ergebnisse zeigten in Übereinstimmung mit der oben erwähnten Erststudie eine signifikante Frequenzerhöhung des Antigens HLA-Aw30 zum Zeitpunkt der Diagnose. Weiterhin wurde eine deutliche Abnahme der Häufigkeit des HLA-Aw30 mit steigender Überlebenszeit beobachtet.
Obgleich HLA-B8 bei Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose keine Abweichung ergab, war mit längerer Überlebenszeit ein beträchtlicher Frequenzanstieg festzustellen, der bereits ab einer Überlebenszeit von 2,4 Jahren signifikant wurde. Damit ließ sich für das Hypernephrom ein ähnlicher Zusammenhang aufzeigen, wie ihn Kanadische Studien bereits beim M. Hodgkin und beim Mammakarzinom für Träger von HLA-B8 belegt hatten (FALK und OSOBA 1977 (47)).

Aus den Ergebnissen wurde geschlossen, daß Träger des Antigens HLA-Aw30 ein größeres Risiko aufweisen, an einem Hypernephrom zu erkranken, bei gleichzeitig verkürzter postoperativer Überlebenserwartung. Träger von HLA-B8 haben dagegen eine erheblich höhere Überlebensrate und scheinen eine bessere Prognose zu haben als Patienten, die dieses Antigen nicht aufweisen.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1) AHRONS,S.:
HL-A-antibodies: Influence on the human foetus.
Tissue Antigens 1, 121-128 (1971)

2) ALBERT,E.D.; SCHOLZ,S.; BERTRAMS,J.; EWALD,R.W.;
SEIDL,S.; RATSCHKO,W. & WESTPHAL,E.:
Representative HL-A haplotype frequencies of
several german populations.
Z. Immun. Forsch. 148, 367-371 (1975)

3) ALBERT,E.D.; MICKEY,M.R.; TING,A. and TERASAKI,P.J.:
Deduction of 2140 HL-A haplotypes and segregation
analysis in 535 families.
Transpl. Proc. 5 (1), 215 (1973)

4) ALBERT,E.D.; GÖTZE,D.:
The major histocompatibility system in man.
In: The Major Histocompatibility System in Man
and Animals. D.GÖTZE (ed.)
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
7-77 (1977)

5) ALBERT,E.D.; SCHOLZ,S.; GROSSE-WILDE,H. and
KUNTZ,B.:
Ja-like antigens in man.
European Surg. Res. 9, pp. 281-282 (1977)

6) ALBERT,E.D.; RITTNER,CH.; SCHOLZ,S.; KUNTZ,B.
and MICKEY,M.R.:
Three point association of HL-A, B, Bf haplo-
types decluced in 200 parents in 100 families.
Scand. J. Immunology, Vol. 6, pp. 459-464 (1977)

7) ALBERT,E.D.; SCHOLZ,S.; KUNTZ,B.; GROSSE-WILDE,H.;
RITTNER,CH.; NETZEL,B.; ANDREAS,A.; McNICHOLAS,A.;
SCHIESSEL,B. and WETZMÜLLER,H.:
B-cell-specific alloantigens in recombinant
families.
Transplantation Proc. Vol. IX, No.1, 431-433 (1977)

8) ALLEN,F.H.:
Linkage of HLA and GBG.
Vox Sang. (Basel) 27, 382-384 (1974)

9) AMIEL,J.E.:
Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease.
In: Histocompatibility Testing 1967, p. 79
Munksgaard, Copenhagen

10) AMOS,D.B. & WARD,F.E.:
Theoretical Consideration in the Association Between HLA and Disease.
In: DAUSSET,J. & SVEJGAARD,A. (eds.),
HLA and Disease, pp. 269-279, Munksgaard, Copenhagen (1977)

11) ARMITAGE,P.:
Statistical Methods in Medical Research.
Blackwell, Oxford (1971)

12) BACH,F.H. & HIRSCHHORN,K.:
Lymphocyte interaction: A potential histocompatibility test in vitro.
Science 142, 813-814 (1964)

13) BACH,F. & VOYNOW,N.K.:
One-way stimulation in mixed leucocyte cultures.
Science 153, 545-547 (1966)

14) BENACERAFF,B.:
Immune Response Genes.
Scand. J. Immunol. 3, 381-386 (1974)

15) BERAH,M.; HORS,J.; DAUSSET,J.:
A Study of HL-A antigens in human organs.
Transplantation 9, 185-192 (1970)

16) BERG,S.:
Grundriß der Rechtsmedizin.
11. Aufl. 1976, Verlag Müller und Steinicke,
München

17) BERGHOLTZ,B.O. & THORSBY,E.:
Macrophage-dependent response of immune human
T lymphocytes to PPD in vitro.
Scand. J. Immunol. 6, 679-786 (1977)

18) BERGHOLTZ,B.O. & THORSBY,E.:
HLA-D restriction of the macrophage-dependent
response of human T lymphocytes to PPD in vitro.
Inhibition by anti-HLA-DR antisera.
Scand. J. Immunol. 8 (1) 63-73 (1978)

19) BERGSMA,D. (ed.) Human Gene Mapping 3
Baltimore Conference (1975). Birth defects: OAS
Vol. XII, No. 7, pp. 3-6, New York: The National
Foundation 1976, Verlag S. Karger, Basel, München,
Paris, London, New York, Sydney

20) BERTRAMS,J.; OPFERKUCH,W.; GROSSE-WILDE,H.;
SCHUPPIEN,W.; LUBOLDT,W. & KUWERT,E.:
HLA-Dw2 associated C2-hypocomplementaemia in
multiple sclerosis.
In: ROTHER,K. & OPFERKUCH,W. (eds.),
Clinical Significance of the Complement System.
Thieme Verlag, Stuttgart (1978)

21) BIALEK,J.W.; BODMER,W.F.; BODMER,J.G. and
PAYNE,R.:
Distribution and quantity of leucocyte antigens
in the formed elements of the blood.
Transfusion 6, 193-205 (1966)

22) BODMER,W.F.:
Evolutionary significance of the HL-A system.
Nature (London) 237, 139-145 (1972)

23) BODMER,W.F.:
Population genetics of the HL-A system retrospect and prospect.
Histocompatibility Testing 1972, pp. 611-617,
J.DAUSSET and J.COLOMBANI (eds.),
Munksgaard, Copenhagen (1973)

24) BODMER,W.F.:
Report of the committee on the genetic constitution of chromosom 6.
Baltimore Conference 1975.
In: Human Gene Mapping 3, BERGSMA,D. (ed.)
Birth defects: Original Article Series
Vol. XII, No. 7, 1976, S. Karger, Basel, München,
Paris, London, New York, Sydney

25) BOHLE,A.:
Niere und harnableitende Organe.
In: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der
Pathologischen Anatomie, Hrgb.: M.EDER und
P. GEDICK, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg,
New-York 1975, 29. Auflg.

26) BOYUM,A.:
Separation of leucocytes from blood and bone marrow.
Scand. J. clin. Lab. Invest. (Suppl. 97), 21 (1968)

27) BRAUN,W.E.; STRIMLAN,C.V.; NEGRON,A.G.;
STRAFFON,R.A.; ZACHARY,A.A.; BARTEE,S.L. and
GRECEK,D.R.:
The Association of W17 with Familial Renal Cell Carcinoma.
Tissue Antigens 6, 101-104 (1975)

28) BREUNING,M.H.; VAN DEN BERG-LOONEN,E.M.;
BERNINI,L.F.; BIJESINA,J.B.; VAN LOGHEM,E.;
MEERA KHAN,P. and NIJENHUIS,L.E.:
Localization of HLA on the Short Arm of Chromosom 6.
Human Genetics 37, 131-139 (1977)

29) BREWERTON,D.A.; CAFFREY,A.M.; HART,F.D.;
JAMES,D.C.O.; NICHOLLS,A.; STURROCK,R.D.:
Ankylosing spondylitis and HL-A 27.
Lancet 1, 904-907 (1973)

30) BRITTINGHAM,T.E. & CHAPLIN jr.,H.:
Febrile transfusion reactions caused by
sensitivity to donor leukocytes and platelets.
J. amer. med. Ass. 165, 819 (1957)

31) BRÜSTER,H.:
Indikationen und Durchführung von Knochenmarks-
transplantationen.
Kinderärztliche Praxis 36, 21-26 (1968)

32) BRÜSTER,H.:
Voraussetzungen zur immunsuppressiven Therapie
primär aplastischer Leukämien.
Kinderärztliche Praxis 38, 193-198 (1970)

33) BRÜSTER,H.TH.; KUNTZ,B.M.E.; GEBAUER,H.J.:
Nachweis einer erfolgreichen Knochenmarks-
transplantation 11 Jahre nach Übertragung.
Deutsche Med. Wochenschrift Nr. 29, 1024-1027
(1980)

34) BURNET,F.M.:
Multiple polymorphism in relation to histo-
compatibility antigens.
Nature, Lond. 245, 359-361 (1973)

35) CARPENTER,C.B.; RAUM,D.; GLASS,D. and SCHUR,P.H.:
Ordering of Genes for HLA Antigens and Complement
Components on the Human 6th Chromosome.
In: HLA and Malignancy, MURPHY,G.P. (ed.)
Progress in Clinical and Biological Research
Vol. 16, Alan R. Liss, Inc. New York (1977)

36) CEPPELLINI,R.; CURTONI,E.S.; MATTIUZ,P.L.;
MIGGIANO,V.; SCUDELLER,G.; SERRA,A.:
Genetics of leukocyte antigens. A family study
of segregation and linkage.
Histocompatibility Testing 1967,
Munksgaard, Copenhagen, S. 149-187 (1967)

37) CURIE-COHEN,M.:
A Note on Relative Risks.
Tissue Antigens 9, 59-61 (1977)

38) DAUSSET,J.:
Iso-leuko-anticorps.
Acta haemat. (Basel) 20, 156-166 (1958)

39) DAUSSET,J. & HORS,J.:
Some Contributions of the HL-A complex to the
Genetics of Human Diseases.
Transplantation Rev. Vol. 22, 44-74 (1975)

40) DAUSSET,J.:
HLA and Association With Malignancy:
A critical View.
In: HLA and Malignancy, MURPHY,G.P. (ed.)
Progress in Clinical and Biological Research
Vol. 16, Alan R. Liss, Inc. New York (1977)

41) DAUSSET,J.:
Clinical Implications (Nosology, Diagnosis,
Prognosis and Preventive Therapy).
In: DAUSSET,J. & SVEJGAARD,A. (eds.),
HLA and Disease, pp. 296-310,
Munksgaard, Copenhagen (1977)

42) McDEVITT,H.O. and SELA,M.:
Genetic control of the antibody response.
1. Demonstration of determinant-specific
differences in response to synthetic polypeptide
antigens in two strains of inbred mice.
J. Exp. Med. 122, 517-531 (1965)

43) McDEVITT,H.O. & BENACERRAF,B.:
Genetic control of specific immune responses.
Advanc. Immunol. 11, 31-74 (1969)

44) McDEVITT,H.O.; DEAK,B.D.; SHREFFLER,D.C.;
KLEIN,J.; STIMPFLING,J.H. & SNELL,G.D.:
Cenetic control of the immune response:
Mapping of the Ir-1 locus.
J. Exp. Med. 135, 1259-1278 (1972)

45) FALK,J. and OSOBA,D.:
HL-A antigens and survival in Hodgkin's
disease.
Lancet ii: 1118-1121 (1971)

46) FALK,J.A. and OSOBA,D.:
The association of the human histocompatibility
system with Hodgkin's disease.
J. Immunogenetics 1, 53-61 (1974)

47) FALK,J. and OSOBA,D.:
The HLA System and Survival in Malignant Disease:
Hodgkin's Disease and Carcinoma of the Breast.
In: MURPHY,G.P. (ed.), HLA and Malignancy,
Progress in Clinical and Biological Research
pp. 205-216, Alan, R. Liss, Inc., New York (1977)

48) FRANCKE,U.; PELLEGRINO,M.A.:
Assignment of the histocompatibility complex
to a region of the short arm of human chromosom 6.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74, 1147-1151 (1977)

49) FU,S.M.; KUNKEL,H.G.; BRUSMAN,H.P.; ALLEN,F.H.;
FOHINO,M.:
Evidence for linkage between HL-A histocompatibi-
lity genes and those involved in the synthesis of
the second component of complement.
J. exp. Med. 140, 1108-1111 (1974)

50) GEDDE-DAHL,T.,jr.; GILES,C.M.; THORSBY,E.; OLAISEN,B. and ROBSON,E.B.:
Chido blood group and the HLA region.
In: BERGSMA,D. (ed.) Human Gene Mapping 3, Birth defects: Original Article Series, Vol. XII, No. 7, 1976, S. Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Sydney

51) GEDDE-DAHL,T.,jr. and ROBSON,E.B.:
Rodgers blood group and the HLA-region.
In: BERGSMA,D. (ed.) Human Gene Mapping 3, Birth defects: Original Article Series, Vol. XII, No. 7, 1976, S. Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Sydney

52) GIBLETT,E.R. and LEWIS,M.:
Gene linkage studies on glyoxalase I.
In: BERGSMA,D. (ed.) Human Gene Mapping 3, Birth defects: Original Article Series, Vol. XII, No. 7, 1976, S. Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Sydney

53) GORER,P.A.:
The antigen basis of tumour transplantation.
J. Pathol. Bacteriol. 47, 231-252 (1938)

54) GORER,P.A.:
The antigene structure of tumors.
Adv. Immunol. 1, 345-393 (1961)

55) GOULMY,E.; TERMIJTELEN,A.; BRADLEY,B.A. & VAN ROOD,J.:
Y-antigen killing by T cells of women is restricted by HLA.
Nature 266, 544-545 (1977)

56) GRUMET,F.C.; CONKELL,A.; BODMER,J.G.; BODMER,W.F. & McDEVITT,H.O.:
Histocompatibility (HL-A) antigens associated with systemic lupus erythematodes.
New Engl. J. Med. 285, 193-196 (1971)

57) HAVERKORN,M.J.; HOFMANN,B.; MASUREL,N. &
VAN ROOD,J.J.:
HL-A Linked Genetic Control of Immune Reponse
in Man.
Transplant. Rev. Vol. 22, pp. 120-124 (1975)

58) HILLER,C.; BISCHOFF,M.; SCHMIDT,A.; BENDER,K.:
Analysis of the HLA-ABC linkage disequilibrium:
decreasing strength of gametic association with
increasing map distance.
Hum. Genet. 41, 301-312 (1978)

59) HIRATA,A.A. and YUNIS,E.J.:
Crossreactions between streptococcal M and
human transplantation antigens.
Science 168, 1095 (1970)

60) VAN HOOFF,J.P.; HENDRIKS,G.F.J.; SCHIPPERS,H.M.A.;
VAN ROOD,J.J.:
Influence of possible HL-A haploidentity on renal
graft survival in Eurotransplant.
Lancet 1, 1130-1132 (1974)

61) VAN HOOFF,J.P.:
The relative importance of HLA matching for
kidney transplantation.
Thesis, University of Leiden. Pasmans, Den Haag
(1976)

62) JOHANNSEN,R. and SEILER,F.R.:
Production of Cytotoxic HL-A Heteroantibodies
in Chimpanzees.
In: Immunbiological Standardisation,
International Symposium on HL-A Reagents,
Symposia Series in Immunbiological Standardisation
Vol. 18, REGAMEY,R.H.; SPARCK,J.V. (eds.) (1972)

63) JONGSMA,A.; VAN SOMEREN,H.; WESTERVELD,A.; HAGEMEIJER,A.; PEARSON,P.:
Localization of genes on human chromosomes by studies of human-Chinese hamster somatic cell hybrids. Assignment of PGM_3 to chromosome C6 and regional mapping of PGD, PGM_1 and Pep-C genes on chromosome A1.
Humangenetik 2o, 195-2O2 (1973)

64) KAPPLER,J.W. & MARRACK,P.:
The role of H-2-linked genes in helper T-cell function.
In vitro expression in B-cells of immune response genes controlling helper T-cell activity.
J. exp. Med. 146, 1748-1764 (1977)

65) KATO,S.; KIMURA,M.; TAKAKURA,J.; SAKAKIBARA,T.; INOYE,H. and TSUJI,K.:
Possible Associations between HLA Antigens and the Immune Responsiveness to Attenuated Rubella Vaccine.
Tissue Antigens 11, 475-478 (1978)

66) KATZ,D.H.; GRAVES,M.; DORF,M.E.; DIMUZIO,H. & BENACERAF,B.:
Cell interactions between histoincompatible T and B lymphocytes.
VII. Cooperative responses between lymphocytes are controlled by genes in the J-region of the H-2 complex.
J. exp. Med. 141, 263-268 (1975)

67) KINDRED,B. & SHREFFLER,D.C.:
H-2 dependence of cooperation between T and B-cells in vivo.
J. Immunol. 109, 94O-943 (1972)

68) KISSMEYER-NIELSEN,F.; SVEJGAARD,A.; AHRONS,S.; STAUB-NIELSEN,L.:
Crossing-over within the HL-A system.
Nature (Lond.) 224, 75-76 (1969)

69) KISSMEYER-NIELSEN,F. and KJERBYE,K.E.:
HL-A antisera and their identification.
Tissue Antigens 2, 182-188 (1972)

70) KISSMEYER-NIELSEN,F.; KJERBYE,K.E. and LAMM,L.U.:
HLA in Hodgkin's Disease. III. A Prospective Study.
Transplant. Rev. Vol. 22 (1975)

71) KISSMEYER-NIELSEN,F.:
Nomenclature for Factors of the HLA System - 1977.
Tissue Antigens 11, 81-86 (1978)

72) KLEIN,J.:
Evolution and Function of the Major Histocompatibility System: Facts and Speculations.
In: GÖTZE,D. (ed.) The Major Histocompatibility System in Man and Animals. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1977)

73) KOURILSKY,F.M.; DAUSSET,J.; FEINGOLD,N.; DUPYU,J.M. and BERNARD,J.:
Etude de la repartition des antigenes leucocytaires chez malades atteints de leucemie aigué en remission.
In: Advances in Transplantion, p. 515.
Eds.: DAUSSET,J.; HAMBURGER,J. and MATHE,G.
Munksgaard, Copenhagen (1967)

74) KUNTZ,B.M.E.; SCHMIDT,G.D.; SCHOLZ,S. and ALBERT,E.D.:
HLA-Antigens and Hypernephroma.
Tissue Antigens 12, 407-408 (1978)

75) KUNTZ,B.M.E.; SCHWARTMANN,K.; BOEMINGHAUS,F. und BRÜSTER,H.TH.:
Beziehungen zwischen HLA-Aw30, B8, Hypernephrom und postoperativer Überlebenszeit.
Vortrag, 11. Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Histokompatibilitätstestung, Berlin 14./15. Dez. 1979

76) LAMM,L.U.; SVEJGAARD,A.; KISSMEYER-NIELSEN,F.:
PGM_3: HL-A is another Linkage in man.
Nature (New Biology) (Lond.) 231, 109-110 (1971)

77) VAN LEEUWEN,A.; SCHUIT,H.R.E.; VAN ROOD,J.J.:
Typing for MLC (LD): II. The selection of nonstimulator cells by MLC inhibition tests using SD-identical cells (MISIS) and fluorescence antibody studies.
Transplant. Proc. 5, 1539-1542 (1973)

78) LEVINE,B.B.; STEMBER,R.H.; FOTINO,M.:
Ragweed hay fever: genetic control and linkage to HL-A haplotypes.
Science 178, 1201-1203 (1972)

79) LEWIS,M.; KAITA,H.; CHOWN,B.; BOWEN,B.; LEE,C.S.N.; McDONALD,S.; GIBLETT,E.R.; ANDERSON,J.; DOSSETOR,J.B.; SCHLAUT,J.; PAI,K.R.M.; SINGAL,D.P. and STEINBERG,A.G.:
A genetic linkage analysis of chromosom 6 markers Chido, HLA and glyoxalase.
In: BERGSMA,D. (ed.) Human Gene Mapping 3, Birth defects: Original Article Series, Vol. XII, No. 7, 1976, S. Karger, Basel, München, Paris, Heidelberg, New York, Sydney

80) LILLY,F.; BOYSE,E.A. & OLD,L.J.:
Genetic Basis of susceptibility to viral leukemogenesis.
Lancet ii, 1207-1209 (1964)

81) MANN,D.L.; KATZ,S.J.; MELSON,D.L.; ABELSON,L.D. and STROBER,W.:
Specific B-cell antigens associated with gluten-sensitive enteropathy and dermatitis herpetiformis.
Lancet I, 110 (1976)

82) MARCHALONIS,J.J.; MORRIS,P.J. & HARRIS,A.W.:
Speculations on the function of immune resonal genes.
J. Immunogenet. 1, 63 (1974)

83) MAYR,W.R.:
Grundlagen zur Berechnung der Vaterschaftswahrscheinlichkeit im HL-A System.
Z. Immun. Forsch. exp. Ther. 144, 18-27 (1972)

84) MAYR,W.:
Berechnung der Vaterschaftsausschlußchance und der Vaterschaftswahrscheinlichkeit im HLA-System.
Z. Rechtsmedizin 79, 87-95 (1977)

85) MEMPEL,W.; GROSSE-WILDE,H.; BAUMAN,P.; NETZEL,B.; STEINBAUER-ROSENTHAL,J.; SCHOLZ,S.; BERTRAMS,J.; ALBERT,E.D.:
Population genetics of the MLC response: Typing for MLC determinants using homozygous and heterozygous reference cells.
Transpl. Proc. 5, 1529-1538 (1973)

86) MEERA KAHN,P.; VOLKERS,W.S.; DOPPERT,B.A.; BIJNEN,A.B.; SCHREUDER,J. and VAN ROOD,J.J.:
The locus for glyoxalase I (GLO) is between HLA-A and PGM_3 on chromosom 6 of man.
In: BERGSMA,D. (ed.) Human Gene Mapping 3, Birth defects: Original Article Series, Vol. XII, No. 7, 1976, S. Karger, Basel, München, Paris, London, Heidelberg, New York, Sydney

87) MERRITT,A.D.; PETERSEN,B.H.; BIEGEL,A.A.; MEYERS,D.A.; BROOKS,G.F. and HODES,M.E.:
Chromosom 6: linkage of the eighth component of complement (C8) to the histocompatibility region (HLA).
In: BERGSMA,D. (ed.) Human Gene Mapping 3, Birth defects: Original Article Series, Vol. XII, No. 7, 1976, S. Karger, Basel, München, Paris, London, Heidelberg, New York, Sydney

88) McMICHAEL,A.J.; TING,A.; ZWEERINK,H.J. & ASKONAS,B.A.:
HLA restriction of cellmediated lysis of influenza virus-infected human cells.
Nature 270, 524-526 (1977)

89) MOLLISON,P.L.:
Blood transfusion in clinical medicine:
5th ed. (Blackwell, Oxford, 1972)

90) MORRIS,P.J.; LAWLER,S.D. & OLIVER,R.T.:
HL-A and Hodgkin's disease.
In: Histocompatibility Testing 1972, p. 669,
Munksgaard, Copenhagen (1972)

91) NANDI,S.:
The histocompatibility - 2 locus and susceptibility to Bittner virus borne by red blood cells in mice.
Proc. natu. Acad. Sci. USA 58, 485-492 (1967)

92) OPFERKUCH,W.:
Die klinische Bedeutung des Komplementsystems.
Immunität und Infektion 5, Nr. 1, 5-10 (1977)

93) O'REILLY,R.J.; PAHAWA,R.; KIRKPATRICK,D.; SORRELL,M.; KAPADIA,A.; KAPOOR,N.; HANSEN,J.A.; POLLACK,M.; SCHUTZER,S.E.; GOOD,R.A.; DUPONT,B.:
Successfull transplantation of marrow from an HLA-A, -B, -D, mismatched heterozygous sibling donor into an HLA-D homozygous patient with aplastic anemia.
Transplant. Proc. 10 (4), 957-962 (1978)

94) PAYNE,R. and ROLF,M.R.:
Fetomaternal leucocyte incompatibility.
J. clin. Invest. 37, 1756-1763 (1958)

95) PAYNE,R.; TRIPP,M.; WEIGLE,J.; BODMER,W.; BODMER,J.:
A new leucocyte iso-antigen system in man.
Cold. Spr. Harb. Symp. quant. Biol.
29, 285-295 (1964)

96) PERSIJN,G.G.; GABB,B.W.; VAN LEEUWEN,A.; NAGTEGAAL,A.; HOOGEBOOM,J. & VAN ROOD,J.J.:
Matching for HLA antigens of A, B and DA loci in renal transplantation by Eurotransplant.
The Lancet i, 1278 (1978)

97) PRETORIUS,A.M.G.; SCHOLZ,S.; KUNTZ,B. and ALBERT,E.D.:
Investigations of the red cell glyoxalase (GLO) in recombinant families.
European Journal of Immunology, Vol. 6, No. 10, pp. 759-761 (1976)

98) PILEPICH,M.V.; BERKMAN,E.M.; GOODCHILD,N.T.:
HLA Typing in Familial Renal Carcinoma.
Tissue Antigens 11, 487-488 (1978)

99) RITTNER,CH.; HAUPTMANN,G.; GROSSE-WILDE,H.; GROSSHAUS,E.; TONGIO,M.M.; MAYER,S.:
Linkage between HL-A (major histocompatibility complex) and genes controlling the synthesis of the fourth component of the complement.
In: Histocompatibility resting 1975, KISSMEYER-NIELSEN,F. (ed.), 945-954, Munksgaard, Copenhagen (1975)

100) VAN ROOD,J.J.; EERNISSE,J.G.; VAN LEEUWEN,A.:
Leucocyte antibodies in sera from pregnant women.
Nature (Lond.) 181, 1735-1736 (1958)

101) VAN ROOD,J.J.:
Leucocyte grouping. A method and its application.
(Pasmans, Haag 1962)

102) VAN ROOD,J.J.; VAN LEEUWEN,A.; SCHIPPERS,H.M.A.;
CEPPELLINI,R.; MATTIUZ,P.L.; CURTONI,S.:
Leucocyte groups and their relation to homo-transplantation.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 129, 467 (1966)

103) VAN ROOD,J.J.; VAN LEEUWEN,A.; KEUNING,J.J.;
BLUSSE VAN OUD ALBLAS,A.:
The serological recognition of the human MLC determinants using a modified cytotoxic technique.
Tissue Antigens 5, 73-79 (1975)

104) SANDBERG,L.; THORSBY,E.; KISSMEYER-NIELSEN,F.;
LINDHOLM,A.:
Evedence of a third sublocus within the HL-A chromosomal region.
Histocompatibility Testing 1970, Munksgaard,
Copenhagen, S. 165-169 (1970)

105) SCHLOßSTEIN,L.; TERASAKI,P.J., BLUESTONE,R.;
PEARSON,C.M.:
High association of an HL-A antigen, W27 with ankylosing spondylitis.
New Engl. J. Med. 288, 704-706 (1973)

106) SEGALL,M.; BACH,F.H.; HUSSEY,J.L. & UEHLING,D.T.:
Correlation of MLC stimulating and clinical course in kidney transplantations.
Transpl. Proc. VII, suppl. 1, 41 (1975)

107) SIMONS,M.J.; CHAN,S.H.; DAY,N.E.; WEE,G.B. and
SCHANMUGARATNAM,K.:
HLA and Nasopharyngeal Cancer.
In: MURPHY,G.P. (ed.) HLA and Malignancy.
Progress in Clinical and Biological Research
pp. 205-216, Alan, R. Liss, Inc., New York (1977)

108) SIMPSON,E.:
Stimulation of mixed lymphocyte cultures and cytotoxic responses: evidence that T cells express SD but not LD antigens, Whereas B cells express both.
Eur. J. Immunol. 5, 456-461 (1975)

109) SNELL,G.D.:
Methods for the study of histocompatibility genes.
J. Genetics 49, 87-108 (1948)

110) SNELL,G.D.:
The genetics of transplantation.
J. Nat. Cancer Inst. 14, 691-700 (1953)

111) SNELL,G.D.:
The H-2 locus of the mouse: observations and speculations concerning its comparative genetics and polymorphism.
Folia biol. Praha 14, 335-358 (1968)

112) SOLHEIM,B.G.; FLATMARK,A.; ENGER,E.; JERVELL,J. & THORSBY,E.:
Infuence of the HLA-A, -B, -C and -D matching on the outcome of clinical transplantation.
Transpl. Proc. IX, 475 (1977)

113) STORB,R.; THOMAS,E.D.; BUCHNER,C.D.; CLIFT,R.A.; JOHNSON,F.L.; FEFER,A.; GLUCKSBERG,H.; GIBLETT,E.R.: LERNER,K.G. and NEIMAN,P.:
Allogeneic marrow grafting for treatment of aplastic anemia.
Blood 43, 157-162 (1974)

114) SVEJGAARD,A.; HAUGE,M.; JERSILD,C.; PLATZ,P.; RYDER,L.P.; STAUB-NIELSEN,L. and THOMSEN,M.:
The HLA System.
S. Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Sydney (1975)

115) SVEJGAARD,A.; JERSILD,C.; STAUB-NIELSEN,L.; BODMER,W.F.:
HL-A antigens and disease. Statistical and genetical considirations.
Tissue Antigens 4, 95-105 (1974)

116) SVEJGAARD,A. & RYDER,L.P.:
Associations Between HLA and Disease.
In: HLA and Disease, DAUSSET,J. & SVEJGAARD,A. (eds.) pp. 46-71, Munksgaard, Copenhagen (1977)

117) TAKASUGI,M.; TERASAKI,P.J.; HENDERSON,B.; MICKEY,M.R.; MENCK,H.; THOMPSON,R.W.:
HL-A Antigens in Solid Tumors.
Cancer Research 33, 648-650 (1973)

118) TERASAKI,P.J.; McCLELLAND,J.D.:
Microdroplet assay of human serum cytotoxins.
Nature (Lond.) 204, 998-1000 (1964)

119) TERASAKI,P.J.; McCLELLAND,J.; PARK,M.S. & McCURDY,B.:
Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test.
pp. 67-74 in RAY,J.G.jr.; HARE,D.B.; PEDERSEN,P.D. & KAYHOE,D.E. (eds.) NIH Manual of Tissue Typing Techniques.
DHEW Publication No. (NIH) 75-545 (1974)

120) THORSBY,E.:
HL-A antigens on human granulocytes studied with cytotoxic isoantisera obtained by skin grafting.
Scand. J. Haematol. 6, 119-127 (1969)

121) VALLETEAU,M.; MORIN,M. & HORS,J.:
Familial multiple cases of kidney carcinoma and A2-B12 haplotype.
1st Int. Symp. on HLA and diseases, Abstracts, p. 238, Edition Inserm, Paris (1976)

122) WEITKAMP,L.R.; GUTTORMSEN,S.A.:
Genetic linkage of a locus for erythrocyte glyoxalase (GLO) with HLA and Bf.
In: Human Gene Mapping BERGSMA,D. (ed.) Birth defects: Original Article Series Vol. XII, No. 7, 1976, S. Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Sydney

123) WOOLF,B.:
On estimating the relation between blood group and disease.
Ann. hum. Genet. 19, 251-253 (1955)

124) YANKEE,R.A.; GRAFT,K.S.; DOWLING,R. and HENDERSON,E.S.:
Selektion of unrelated compatible platelet donors by lymphocyte HL-A matching.
New Engl. J. Med. 288, 760-764 (1973)

125) YUNIS,E.J.; AMOS,D.B.:
Three closly linked genetic systems relevant to transplantation.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68, 3031-3035 (1971)

126) ZINKERNAGEL,R.M. & DOHERTY,P.C.:
Restriction of in vitro T-cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system.
Nature 248, 701-702 (1974)

127) ZINKERNAGEL,R.M. & DOHERTY,P.C.:
Possible Mechanisms of Disease-Susceptibility Association with Major Transplantation Antigens.
In: DAUSSET,J. & SVEJGAARD,A. (eds.) HLA and Disease, pp. 256, Munksgaard, Copenhagen (1977)

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Brüster für die Überlassung des Themas und seine hilfreiche Unterstützung.

Frau Dr. B. Kuntz danke ich für viele wertvolle Anregungen und für ihre unermüdliche Hilfe.

Bei Herrn Prof. Dr. F. Boeminghaus und Herrn V. Greipel aus der Urologischen Klinik der Universität Düsseldorf bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Untersuchung der Patienten und die Bereitstellung ihrer Daten.

Ferner möchte ich mich bei Frau E. Meschter für technische Hilfe bedanken.

LEBENSLAUF

Am 23.7.1944 wurde ich in Haan geboren als Sohn des Walter Schwartmann und seiner Ehefrau Käthe geb. von Hahn.

Nach Abschluß der Volksschule begann ich 1959 als Fernmeldelehrling eine dreieinhalbjährige Lehre bei der Deutschen Bundespost. Im Anschluß an die Lehre besuchte ich die Fernmeldeschulen in Düsseldorf und in Köln und legte 1967 die Prüfung für den mittleren fernmeldetechnischen Dienst im Fachbereich Funkübertragungstechnik ab.
Bis 1975 war ich in der Funkübertragungsstelle des Fernmeldeamtes Wuppertal tätig.

Von 1971 bis 1975 besuchte ich das Erzbischöfliche Abendgymnasium in Neuss.
Nach der Reifeprüfung begann ich im Sommersemester 1975 das Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf. 1977 erfolgte die Ärztliche Vorprüfung und 1978 der Erste Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Im April 198o schloß sich dem Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung die Ausbildung im Praktischen Jahr im Akademischen Lehrkrankenhaus Krefeld an.